

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 12 juillet 2019 à POITIERS
par Mademoiselle LIGNER Marion
née le 15 décembre 1993

**L'accès précoce au médicament innovant en France :
modalités et enjeux face à l'arrivée d'une innovation de rupture,
l'immunothérapie spécifique en oncologie**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU, Professeur en toxicologie

Membres : Madame le Professeur Stéphanie RAGOT, PU-PH en Santé Publique
Madame le Docteur Juliette GUYONNAUD, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame Stéphanie RAGOT



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

Au **Professeur Bernard Fauconneau**, pour avoir accepté d'évaluer mon travail et de présider ma soutenance de thèse qui clôture mon cursus universitaire. Merci pour votre bienveillance.

Au **Professeur Stéphanie Ragot**, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre soutien apporté pendant mes études de pharmacie, pour m'avoir donné le goût de la recherche clinique, pour vos conseils et pour le temps consacré aux corrections de ma thèse.

A **Juliette Guyonnaud**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, qui doit te rappeler quelques souvenirs. Merci beaucoup pour ton soutien, ta disponibilité, ta générosité et ta jovialité qui m'ont permis de terminer ce travail dans la bonne humeur.

A **ma famille**, Maman, Papa et Léo, pour m'avoir toujours soutenue pendant ces longues années d'études et avoir eu confiance en moi. Merci pour le réconfort et les précieux conseils que vous m'avez apporté, qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui. Je vous remercie du fond du cœur.

A **Quentin**, mon chéri, pour ta compréhension, ta patience et ton soutien inconditionnel, lors de mes études de pharma, de la PACES à la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir motivée jusqu'au bout pour terminer ce travail. Enfin diplômée, nous allons pouvoir nous engager dans de nouveaux projets à deux.

A **ma famille proche**, mes grands-parents et les Delhomme, et à **ma belle-famille**, pour votre bienveillance et vos encouragements, qui ont été importants pour moi pendant la rédaction de cette thèse.

A **Anaïs et Aurélie**, mes amies pharma, sur qui j'ai toujours pu compter. Merci infiniment pour m'avoir soutenue pendant toutes ces années pharma et de les avoir rendues inoubliables. On y est arrivé, nous sommes maintenant toutes les trois diplômées !

A **Mégane**, ma coloc', d'avoir été présente pour moi tout au long de mes études. Merci pour tous les bons moments partagés ensemble durant notre vie étudiante.

A **Morgane et Léa**, d'avoir été présentes lors des épreuves que nous avons traversées ensemble en PACES et pour tous les bons moments partagés à la fac, en tutorat et à l'extérieur.

A mes **Parisiennes**, pour les bons moments partagés ensemble tout d'abord à Montpellier puis à Paris. Popo, Alisson, Sousou et Philippine, merci pour votre soutien et votre écoute qui m'ont été très précieux pendant l'écriture de ma thèse.

A **Célia, Dorsa et Olivia**, mes co-apprenties aux quatre coins du monde, je vous remercie pour l'expérience partagée ensemble à la CSU et pour nos mardis thèse qui m'ont permis d'initier ce travail.

A **Patricia Roy**, pour m'avoir accompagnée chaleureusement lors de mon expérience à la CSU et de m'avoir toujours motivée pour cette thèse, qui a connu maintes rebondissements.

A mes **OpExCiennes et OpExCiens**, mes chers collègues, pour ensoleiller mes journées au quotidien et pour votre soutien général lors de la rédaction de cette thèse.

Plan de thèse

Introduction	1
1 Accès aux médicaments innovants en France	2
1.1 Droit d'accès aux médicaments	2
1.2 Voie d'accès de droit commun des médicaments innovants au marché.....	4
1.2.1 Phase de Recherche et Développement.....	4
1.2.2 Phase d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).....	5
1.2.3 Phase de remboursement	8
1.2.4 Phase de fixation du prix	12
1.3 Limites de la voie d'accès de droit commun des médicaments innovants au marché	
16	
1.3.1 Une mise à disposition effective des médicaments tardive.....	16
1.3.2 La phase d'évaluation par la HAS : une procédure lourde bien qu'essentielle..	18
1.3.3 La phase de fixation du prix : une procédure longue dans un cadre budgétaire	
contraint.....	24
1.3.4 Propriété intellectuelle : barrière à l'accès à l'innovation.....	27
2 Les voies d'accès précoce aux médicaments innovants en France	29
2.1 Les essais cliniques.....	29
2.1.1 Une voie d'accès précoce au médicament innovant.....	29
2.1.1.1 Définition des essais cliniques	29
2.1.1.2 Un cadre réglementaire et éthique sécurisé.....	31
2.1.1.3 Accès précoce via les essais de phase I, II ou III.....	34
2.1.1.4 Le déroulement d'un essai clinique	35
2.1.2 Etat des lieux des essais cliniques en France	37
2.1.3 Limites des essais cliniques dans l'accès des patients au médicament innovant	
en France	38
2.2 ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation)	41
2.2.1 Définition du dispositif d'ATU	41
2.2.1.1 Les ATU de cohorte (ATUc)	42
2.2.1.2 Les ATU nominatives (ATUn)	43
2.2.1.3 Les post ATU	45

2.2.2	Etat des lieux des ATU en France	47
2.2.3	Les ATU face à de nouveaux challenges	48
2.3	RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation)	51
2.3.1	La prescription hors AMM.....	51
2.3.2	Définition du dispositif de RTU.....	52
2.3.3	Etat des lieux des RTU en France	55
2.3.4	Limites des RTU	55

3 Les nouveaux challenges de l'accès précoce à l'immunothérapie spécifique en oncologie en France - Exemple des inhibiteurs des points de contrôle et des cellules CAR-T

3.1	Des innovations de rupture en oncologie	57
3.1.1	Le cancer en France en quelques chiffres	57
3.1.2	Les progrès thérapeutiques en oncologie	58
3.1.2.1	Les thérapies ciblées	61
3.1.2.2	L'immunothérapie spécifique	63
3.1.3	De nouveaux défis à appréhender en France.....	65
3.1.3.1	L'augmentation de la prévalence des patients sous traitement d'immunothérapie spécifique	65
3.1.3.2	L'identification des biomarqueurs	67
3.1.3.3	Le nouveau profil de sécurité.....	69
3.1.3.4	L'impact sur les dépenses de santé	70
3.2	Accès aux immunothérapies spécifiques en France	71
3.2.1	Médicaments disponibles sur le marché français	71
3.2.2	Essais cliniques	72
3.2.2.1	Etats des lieux en quelques chiffres	72
3.2.2.2	Des essais cliniques en mutation.....	74
3.2.2.3	Programmes français favorisant l'accès précoce aux immunothérapies spécifiques	76
3.2.3	ATU.....	77
3.2.4	RTU.....	79
3.3	Nouvelle immunothérapie spécifique : cellules CAR-T.....	81
3.3.1	Définition	81
3.3.2	Etat des lieux du développement.....	82
3.3.3	Accès précoce en France	83

3.3.3.1	KYMRIAH®	83
3.3.3.2	YESCARTA®	84
3.3.4	De nouveaux challenges	84
3.3.4.1	Un processus de fabrication complexe	85
3.3.4.2	Un profil de sécurité à suivre à moyen et long termes.....	86
3.3.4.3	Un prix considérable	86
Conclusion		87
Références bibliographiques		89

Liste des abréviations

AcSé : Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Santé et de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : ATU de cohorte

ATUn : ATU nominative

CAR : Chimeric Antigen Receptor

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de la Transparence

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries Associations

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

GHS : Groupes Homogènes de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PFHT : Prix Fabriquant Hors Taxes

PRIME : PRIority MEdicines

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SMR : Service Médical Rendu

T2A : Tarification à l'Activité

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UTES : Utilisation Testimoniale Eclairée et Surveillée

Liste des figures

Figure 1 : Le circuit du médicament (21).....	15
Figure 2 : Délais moyens d'accès au marché entre 2014 et 2016 (entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation ; en nombre de jours ; ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/Post ATU) (18)	17
Figure 3 : ASMR attribuées depuis 2008 aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (25).....	19
Figure 4 : Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription 2017 de médicaments en ville (nombre de jours) (20).....	25
Figure 5 : Démarches réglementaires pour un projet de recherche impliquant la personne humaine (39)	33
Figure 6 : Participation des pays européens aux essais industriels initiés dans le monde entre 2015 et 2017 (n=8 390) (40)	37
Figure 7 : Evolution de la répartition du nombre d'essais industriels en fonction des phases entre 2015 et 2017, dans le monde et en France (40).....	38
Figure 8 : Délais médians entre la première demande d'autorisation et l'inclusion du 1er patient en France (40).....	38
Figure 9 : Evolution du délai médian entre la soumission et l'autorisation de l'ANSM (en jours) (40).....	39
Figure 10 : Evolution du délai médian entre la soumission et l'avis des CPP (en jours) (40).	39
Figure 11 : Bonnes pratiques de demandes d'ATU (45)	45
Figure 12 : Place des ATU et Post ATU dans le circuit du médicament (21).....	46
Figure 13 : Modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post ATU (47).....	50
Figure 14 : Les grandes innovations dans la lutte contre le cancer depuis les années 1950 (54)	58
Figure 15 : Exemple de mutation chromosomique	59
Figure 16 : Exemple de translocation chromosomique	59
Figure 17 : Exemple d'amplification chromosomique	59
Figure 18 : Exemple de délétion chromosomique.....	60
Figure 19 : Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (55).....	61

Figure 20 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées (56).....	62
Figure 21 : Mode d'action des immunothérapies anti-cancéreuses (57)	63
Figure 22 : Mode d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 (58)	64
Figure 23 : Répartition générale des SMR octroyés aux immunothérapies	66
Figure 24 : Répartition générale des ASMR octroyés aux immunothérapies	66
Figure 25 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers (61).....	68
Figure 26 : Répartition des essais industriels initiés en 2017 en fonction des aires thérapeutiques, en Europe et en France (40)	73
Figure 27 : Les essais "Basket" (64).....	75
Figure 28 : Les essais "Umbrella" ou « parapluie » (64)	75
Figure 29 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T (59).....	82

Liste des tableaux

Tableau 1 : Délai de positionnement des agences d'évaluation des technologies de santé sur différents produits en cancérologie (27).....	21
Tableau 2 : Bilan des ATU nominatives entre 2013 et 2017 (46)	47
Tableau 3 : Bilan des ATU de cohorte entre 2014 et 2017 (46)	47
Tableau 4 : Spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU de cohorte octroyée en 2017 (46)	48
Tableau 5 : Comparaison de deux critères d'évaluation utilisés en oncologie.....	65
Tableau 6 : Dates d'obtention d'AMM et de commercialisation des inhibiteurs des points de contrôle selon le type de cancers (59)	71

Introduction

L'**innovation** en santé est un vecteur d'optimisme, indispensable pour offrir aux patients les médicaments les plus porteurs de progrès pour leur santé et plus largement pour le système de soins. L'**accès rapide** à ces innovations constitue un enjeu majeur, notamment pour les patients en échec thérapeutique, en attente de traitement.

Cependant, la **mise sur le marché** d'un médicament innovant résulte d'un processus encadré faisant intervenir une variété d'acteurs publics, aux niveaux français et européen, dont les **lenteurs et les freins** compromettent l'accès de certains patients aux innovations.

La France a alors mis en place un certain nombre de **dispositifs pour accélérer et sécuriser l'accès des patients aux thérapies innovantes**. De plus, la France possède de solides atouts, reconnus à l'international : l'**excellence de sa recherche clinique** et de ses équipes médicales, les principes d'**équité** et l'**universalité** dans l'accès aux soins, et le **haut niveau d'exigence** de ses agences sanitaires.

Avec l'**accélération de l'innovation médicamenteuse**, notamment dans le champ de l'**oncologie**, qui ouvre des stratégies thérapeutiques inédites et de nouveaux espoirs pour les patients, la rapidité de l'accès à ces traitements innovants constitue un enjeu crucial. Cependant, leur diffusion apparaît fragilisée par la difficile adaptation de notre système national de santé, qui doit faire face à de **nouveaux défis** avec l'arrivée de ces innovations sur le marché français.

Cette thèse s'intéresse alors, dans une première partie, aux conditions et aux délais de mise sur le marché du médicament innovant à chacune de ses étapes, des essais cliniques à la mise à disposition effective des médicaments aux patients. En deuxième partie, seront analysés les atouts et les signes de fragilité du modèle français d'accès précoce aux traitements innovants. Enfin, dans une troisième partie, nous verrons comment les procédures françaises de droit commun et d'accès précoce se sont appliquées et adaptées avec l'arrivée d'une innovation de rupture : l'immunothérapie spécifique en oncologie, et plus particulièrement les inhibiteurs des points de contrôle et les cellules CAR-T.

1 Accès aux médicaments innovants en France

1.1 Droit d'accès aux médicaments

Le **droit à la santé**, par l'intermédiaire du **droit d'accès aux médicaments**, est un droit universel qui est reconnu dans plusieurs textes internationaux, européens et français.

En effet, on constate dans les textes suivants que le droit à la santé est régi et strictement encadré par le droit **international** :

- Dans la **Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** de 1946: « La possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain » (1) ;
- Dans la **Déclaration Universelle des Droits de l'Homme** de 1948 : « Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux » (2) ;
- Dans le **Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels** de 1966 (3): « Les Etats parties au présent Pacte reconnaissent le droit, qu'à toute personne, de jouir du meilleur état de santé physique et mentale qu'elle soit capable d'atteindre. ». L'observation générale N° 14 (4) de 2000 précise notamment les principes de disponibilité, d'accessibilité, d'acceptabilité et de qualité pour les biens et services en matière de santé, dont les médicaments essentiels.

Le Conseil des droits de l'Homme reconnaît que l'accès aux médicaments est l'un des éléments fondamentaux du progrès vers la pleine réalisation du droit qu'a toute personne de jouir du meilleur état de santé physique et mentale possible. Il souligne également la responsabilité qu'ont les États de garantir à tous, sans distinction, l'accès à des médicaments, en particulier aux médicaments essentiels, à un coût abordable, sûrs, efficaces et de qualité.

Egalement, l'OMS confirme que l'accès aux médicaments essentiels fait partie intégrante du droit à la santé. Elle définit les **médicaments essentiels**, comme étant les médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité. Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté (5).

La première liste de médicaments essentiels a été créée par l'OMS en 1977 avec l'adoption de la « santé pour tous », par les Etats Membres à l'Assemblée mondiale de la Santé, en tant que principe directeur des politiques sanitaires de l'OMS et des pays. Cette liste est révisée tous les deux ans et sert de référentiel pour les gouvernements afin qu'ils établissent leur propre liste de médicaments essentiels.

Le **droit à la santé** est également reconnu à l'échelle **européenne**. L'article 35, de la **Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne (UE)** (6), relatif à la protection de la santé, spécifie que « Toute personne a le droit d'accéder à la prévention en matière de santé et de bénéficier de soins médicaux dans les conditions établies par les législations et pratiques nationales. Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union. »

Les principes de cet article sont fondés sur :

- L'article 168 du **traité sur le fonctionnement de l'UE** (7), issue du traité de Rome de 1957 : « Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union. » ;
- L'article 11 de la **Charte sociale européenne** (8) de 1961 et dans sa version révisée de 1996 : « Toute personne a le droit de bénéficier de toutes les mesures lui permettant de jouir du meilleur état de santé qu'elle puisse atteindre ».

En **France**, le droit à la santé et à l'accès des médicaments est également reconnu dans le Chapitre préliminaire du **Code de la Santé Publique (CSP)** concernant le droit des personnes (9), suite à la Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé :

- L'article L1110-1 affirme le **droit à la protection de la santé**, qui constitue un principe commun à toute législation concernant la santé : « Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en œuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne. Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'Assurance Maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible. » ;

- L'article L1110-5 pose le **droit pour toute personne de bénéficier des thérapeutiques les plus efficaces** et donne une valeur légale au principe de proportionnalité entre le bénéfice et le risque thérapeutique : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de traitements et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. ».

L'accès au médicament est ainsi reconnu au niveau international comme étant un droit élémentaire. Avec l'accent accru mis sur les droits de l'Homme au cours des dernières décennies, **l'accès universel aux médicaments** est devenu l'un des indicateurs clés utilisé pour évaluer l'engagement et les progrès des pays pour garantir le droit au meilleur état de santé susceptible d'être atteint.

1.2 Voie d'accès de droit commun des médicaments innovants au marché

En France, les médicaments innovants doivent suivre un parcours réglementé et sécurisé, avant que les patients ne puissent y accéder. Le cycle de vie du médicament est un long parcours qui permet d'assurer la mise à disposition de médicaments efficaces et sûrs sur le marché.

1.2.1 Phase de Recherche et Développement

Tout d'abord, le cycle de vie du médicament débute par une phase de recherche et de développement, permettant de sélectionner et d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la molécule d'intérêt.

Les premières années de **recherche fondamentale** vont permettre de cribler des milliers de molécules dans le but de sélectionner des molécules d'intérêt thérapeutique. Les axes de recherches des laboratoires pharmaceutiques sont définis en fonction des avancées de la recherche menée dans les laboratoires d'universités, les hôpitaux ou les entreprises, motivés par des besoins médicaux exprimés et des stratégies d'entreprise. A l'issue de cette phase de recherche exploratoire, seule une centaine de molécules seront admises et testées lors de la phase de développement.

Le **développement** du médicament comprend une phase préclinique puis une phase clinique.

- Les **études précliniques** permettent d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (in vitro) et sur des modèles animaux (in vivo). Elles permettent d'étudier le profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique de la molécule et d'estimer la future dose à administrer chez l'Homme. Si le profil est satisfaisant, la molécule peut entrer en phase d'essai clinique chez l'Homme.
- Les **essais cliniques** s'ensuivent et permettent d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la molécule chez l'Homme. Le développement clinique pré-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est composé de 3 phases :
 - La **phase I** est menée sur un petit nombre de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'Homme afin d'évaluer la dose maximale tolérée, sa biodisponibilité, sa pharmacocinétique et sa tolérance.
 - La **phase II** est menée sur un petit groupe homogène de volontaires atteints de la maladie ciblée. L'objectif de la phase IIa est de déterminer la dose optimale et la phase IIb consiste à administrer cette dose chez un panel de volontaires malades plus important afin d'évaluer l'efficacité du médicament.
 - La **phase III**, qui est la dernière phase avant la demande de mise sur le marché, a pour objectif d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament sur un plus grand nombre de patients et sur une durée plus significative. Les volontaires sont généralement répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence ou à un placebo.

Cette phase de recherche et de développement est nécessaire pour établir ou vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament sur l'organisme) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) du nouveau médicament.

1.2.2 Phase d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

Toutes les données récoltées durant les années de recherche et de développement vont être réunies afin de constituer un dossier d'AMM, qui sera soumis aux autorités de santé pour évaluation. Cette évaluation constitue la première étape de l'accès au marché du médicament.

En effet, pour être commercialisé, tout médicament doit posséder une AMM délivrée par les autorités de santé. Cette exigence résulte de l'article 6 de la **directive 2001/83/CE du parlement européen** et du conseil du 6 novembre 2001 (10): « Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre [...] ». En France, cet article a été transposé dans le **CSP** (article L.5121-8) (11): « Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ».

Dans l'UE, l'AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes (12):

- La **procédure nationale** permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat Membre de l'UE. Elle ne s'applique que pour les demandes d'AMM de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national. En France, l'autorité compétente qui évalue l'AMM est l'ANSM (**Agence Nationale de Santé et de sécurité du Médicament et des produits de santé**). Elle a pour mission essentielle l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des médicaments et des produits de santé.

L'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Il s'agit d'un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle a pour mission de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après AMM, et également d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients.

- Pour les nouveaux médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays dans l'UE, l'accès au marché est communautaire :
 - La **procédure centralisée** permet d'obtenir une AMM unique valable dans tous les Etats Membres de l'UE. Elle s'applique de manière obligatoire pour :
 - les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares ;
 - les médicaments de thérapie innovante issus des biotechnologies ;

- les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée dans le traitement du SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales. Pour les autres pathologies, cette procédure reste optionnelle.

Cette procédure, coordonnée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et plus précisément par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP ou Committee for Medicinal Products for Human Use), repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les Etats Membres.

- La **procédure de reconnaissance mutuelle** est basée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États Membres, appelé « État de référence », par d'autres États Membres. Dans ce cas, le dossier d'AMM est évalué par les autorités nationales compétentes (l'ANSM en France).
- La **procédure décentralisée** permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats Membres, quand aucune autorisation n'a été délivrée dans l'UE ou dans un Etat Membre. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat de référence. Dans ce cas, le dossier d'AMM est également évalué par les autorités nationales compétentes.

*L'**EMA** a été créée en 1995 afin de garantir l'évaluation scientifique, le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE. L'EMA travaille de manière indépendant, ouverte et transparente. Elle compte sept comités scientifiques et des groupes de travail, auxquels participent des milliers d'experts européens.*

*Le **CHMP** est l'un des comités scientifiques de l'EMA, chargé des médicaments à usage humain. Chaque Etat Membre participe au CHMP. Il est notamment responsable de l'évaluation des demandes d'AMM dans le cadre de la procédure centralisée, et contribue au développement et à l'harmonisation de la réglementation des médicaments dans l'UE en proposant des conseils scientifiques, des lignes directrices scientifiques et en coopérant avec des partenaires internationaux.*

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, d'efficacité et de sécurité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM. L'AMM est octroyée pour une durée de 5 ans et peut ensuite être renouvelée sur demande.

1.2.3 Phase de remboursement

En France, après avoir obtenu l'AMM, si l'entreprise pharmaceutique souhaite que le médicament soit remboursable par la Sécurité Sociale, elle dépose une demande à la Haute Autorité de Santé (HAS) en vue d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT). Si elle n'effectue pas de demande, le médicament ne pourra pas être remboursé.

La HAS est une autorité publique française indépendante à caractère scientifique, qui a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie. Elle a comme objectif d'assurer aux personnes un accès pérenne et équitable des soins et des accompagnements pertinents, sûrs et efficaces (13). Elle a 3 grandes missions :

- *évaluer les produits de santé en vue de leur remboursement ;*
- *recommander des politiques de santé publique et les bonnes pratiques auprès des professionnels de la santé ;*
- *mesurer et améliorer la qualité des soins dans les hôpitaux et des accompagnements dans les établissements sociaux et médico-sociaux.*

*La CT de la HAS est une commission d'experts, médecins et pharmaciens, cliniciens, méthodologies et épidémiologiques qui est chargée de rendre un avis scientifique aux ministres de la santé et de la Sécurité Sociale sur le **remboursement des médicaments***

Afin de rendre un avis sur le remboursement du médicament, la CT va apprécier le **SMR (Service Médical Rendu)** et l'**ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu)** du médicament (14).

Selon l'article R. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale, le **SMR** par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants:

- **l'efficacité et les effets indésirables ;**
- **sa place dans la stratégie thérapeutique** au vu des autres thérapies disponibles ;
- **la gravité de la maladie** pour laquelle le médicament est indiqué ;
- **le caractère préventif, curatif ou symptomatique** du médicament ;
- **son intérêt de santé publique**, qui est fonction de la gravité de la maladie, de l'importance du besoin médical, du gain en morbi-mortalité ou en qualité de vie apporté par le médicament, de l'impact sur le parcours de soins ou de vie. Il dépend également de la taille de la population qui sera susceptible de recevoir le médicament.

Il existe **quatre niveaux de SMR** qui permettent à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et au ministre de la santé de déterminer si un médicament sera remboursé et à quel taux :

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

L'UNCAM, créée par la loi de réforme de l'Assurance Maladie d'août 2004, définit le champ des prestations admises au remboursement et fixe le taux de prise en charge des soins.

Les médicaments reconnus comme **irremplaçables et particulièrement coûteux**, d'après l'article Article R322-2 du Code de la Sécurité Sociale, sont pris en charge à 100%. S'ils n'entrent pas dans cette catégorie, leur taux de remboursement est établi en fonction du SMR.

Selon l'article R. 163-18 du Code de la Sécurité Sociale, l'avis de la CT comporte également une appréciation de l'**ASMR**. L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le médicament notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle évalue la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant.

Afin d'apprécier l'ASMR, la CT prend en compte les éléments suivants (15) :

- La **qualité de la démonstration** du progrès apporté par le médicament, qui comprend la comparaison et le choix du comparateur, la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population d'étude incluse à celle de l'indication, la pertinence et la significativité du critère de jugement ;
- La **quantité d'effet** supplémentaire par rapport au comparateur en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance ;
- La **pertinence clinique** de l'effet supplémentaire, c'est-à-dire la pertinence du point de vue des patients ou des professionnels de santé du gain supplémentaire d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance ;
- Le **besoin médical**, c'est-à-dire s'il y a un manque de thérapies pour traiter la maladie concernée, s'il comble efficacement le manque de thérapies.

Les différents **niveaux d'ASMR** apportent un éclairage scientifique et clinique au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) chargé de la fixation du prix du médicament et au ministre de la santé chargé de l'inscription du médicament sur les listes:

- **ASMR I, majeure**, correspond à des bouleversements thérapeutiques pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont évalués comme satisfaisants par la CT ;
- **ASMR II, importante**, ou **ASMR III, modérée**, correspondent à des médicaments qui ont démontré une supériorité, associée à une efficacité clinique en termes de morbi-mortalité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. Le niveau d'ASMR est alors modulé positivement par un gain en qualité de vie et/ou de tolérance ;
- **ASMR IV, mineure**, correspond à un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Il peut à la fois s'agir d'un médicament démontrant une efficacité pertinente avec une diminution acceptable de la qualité de vie ou de la tolérance ou d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance ;
- **ASMR V, inexistante**, traduit l'absence de progrès thérapeutique. Le médicament ne pourra être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitements. Ce jugement peut s'effectuer dans le cadre d'un médicament générique, d'un médicament venant en complément de gamme ou à la suite d'une démonstration fondée sur une étude de non infériorité.

Ces deux procédures d'évaluation par la HAS aboutissent à un arrêté ministériel d'admission au remboursement du médicament, c'est-à-dire à **l'inscription du médicament sur une liste**. On distingue 3 principales listes, qui ont chacune leurs modalités de délivrance et de financement :

- **La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux**, prévue à l'article L. 162-17 du Code de la Sécurité Sociale, qui permet le remboursement de la spécialité quand elle est délivrée, sur prescription médicale, en officine.
- **La liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques**, prévue à l'article L. 5123-2 du CSP, qui permet le remboursement de la spécialité quand elle est délivrée à l'hôpital, lors d'une hospitalisation. L'achat, la fourniture et l'utilisation des médicaments aux établissements de santé sont donc subordonnés par cette liste.

- **La liste des médicaments pris en charge en dehors du tarif des prestations d'hospitalisation, ou « liste en sus »**, prévue à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale, qui a les mêmes conditions de délivrance que les médicaments de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques, mais qui diffèrent sur leur mode de tarification.

En effet, pour les **médicaments innovants et coûteux**, un dispositif dérogatoire a été mis en place pour garantir un accès équitable au progrès thérapeutique sur tout le territoire français et un financement à 100% de ces médicaments par l'Assurance Maladie. Les médicaments bénéficiant de ce dispositif dérogatoire sont inscrits sur cette « **liste en sus** ». Cette liste permet aux établissements de santé de facturer à l'Assurance Maladie certaines spécialités pharmaceutiques en sus des tarifs des séjours hospitaliers ou Groupes Homogènes de Séjours (GHS) et d'obtenir leur remboursement à 100 %.

Afin d'inscrire l'indication thérapeutique d'un médicament sur la liste en sus, les 4 conditions ci-dessous doivent être remplies :

- L'administration se fait le plus souvent au cours d'une hospitalisation ;
- Le niveau de SMR doit être majeur ou important ;
- Le niveau d'ASMR doit être majeur, important ou modéré. Il peut être mineur si l'indication présente un intérêt de santé publique en l'absence de comparateur pertinent. Il peut être mineur ou absent quand les comparateurs sont déjà inscrits sur la liste en sus ;
- Le coût moyen estimé de traitement n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés : le coût est supérieur à 30% du tarif de prestation.

Cette liste en sus vise ainsi à permettre un accès facilité aux produits innovants et coûteux. Depuis la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2014, la liste en sus précise les seules indications du médicament répondant aux critères cumulatifs mentionnés ci-dessus (et non plus toutes les indications par défaut). Ce décret conforte ainsi l'accès des patients aux traitements coûteux administrés à l'hôpital (16).

Les conditions d'inscription sur ces listes tiennent compte du niveau de SMR et d'ASMR. Les médicaments au SMR insuffisant ne seront pas inscrits sur cette liste. Cependant, en cas d'absence d'ASMR, si le médicament traite d'une maladie pour laquelle on ne dispose d'aucune autre alternative et qu'il présente un intérêt de santé publique, il pourra être inscrit.

La **décision finale d'inscription** d'un médicament au remboursement par la Sécurité Sociale relève de la compétence des **ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale** et est publiée au **Journal Officiel**. Le **taux** de remboursement est quant à lui fixé par **l'UNCAM** sur la base du SMR et de la gravité de l'affection concernée.

1.2.4 Phase de fixation du prix

Avant d'être mis à disposition aux patients, le prix du médicament doit être fixé.

Depuis le 1^{er} juillet 1986, les prix des **médicaments non remboursables** par la Sécurité Sociale sont fixés librement par le fabricant. Depuis 2008, les industries du médicament ont signé un accord de bonnes pratiques de gestion des prix des médicaments en libre accès en officine avec les syndicats de pharmaciens et l'Association française pour une automédication responsable. Cet accord prévoit deux engagements : prendre en compte l'accessibilité à ces médicaments pour tous et offrir des conditions commerciales transparentes (loi Chatel). Les marges de distributions sont libres et le taux de TVA est de 10% depuis 2014. Le prix est librement fixé par le pharmacien à condition qu'il fixe ce prix dans le respect du code de déontologie, c'est-à-dire « avec tact et mesure ».

Concernant les **médicaments remboursables**, selon l'article L. 162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale (17), la fixation de leur prix doit tenir compte « principalement de **l'ASMR** par le médicament, le cas échéant des **résultats de l'évaluation médico-économique**, des **prix des médicaments à même visée thérapeutique**, des **volumes de vente** prévus ou constatés ainsi que des **conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament** ».

Les prix (fabricant hors taxes) des médicaments remboursables vont être fixés par convention entre le laboratoire pharmaceutique et le **CEPS** (18). La mission du CEPS est d'obtenir le prix et les conditions économiques les plus avantageuses pour l'Assurance Maladie, en prenant en compte le **marché global**, les **contraintes de l'ONDAM** (Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie), les **besoins de santé publique** et la nécessité d'un **traitement égal des entreprises**.

*Le **CEPS** est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie. Sa principale mission est de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'Assurance Maladie obligatoire.*

Le CEPS va donc tenir compte de l'ASMR évalué par la HAS. Pour les médicaments d'ASMR I, II, III et certains d'ASMR IV, le CEPS garantit que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne) et ce sur une période de cinq ans. On parle de **garantie de stabilité de prix européen**. Pour les médicaments d'ASMR IV, si la garantie de stabilité de prix européen n'est pas applicable, le coût du médicament sera calculé afin que le coût de la prise en charge ne soit pas supérieur à celle du comparateur.

De plus, le CEPS doit également prendre en considération **l'évaluation médico-économique**, si applicable. En effet, lorsqu'une ASMR de niveau I à III est prévisible et que le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de santé (évalué à plus de 20 millions d'euros les deux premières années de commercialisation), la **Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique** (CEESP) de l'HAS est sollicitée. Cette commission a été créée afin de compléter l'évaluation médicale de la CT par une évaluation médico-économique du médicament. Cette commission est chargée de mesurer l'intérêt pour la société d'une nouvelle stratégie ou d'un produit, comparé à l'existant, en analysant le rapport entre les coûts engagés et les résultats obtenus, afin d'en évaluer l'efficacité. Elle émet alors un **avis sur l'efficacité** (rapport efficacité/coût) des actes, médicaments ou dispositifs médicaux susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Leurs avis d'efficacité sont donc pris en compte comme **critère de fixation du prix du médicament** depuis la LFSS 2012 (19).

La fixation du prix des médicaments remboursables va ensuite dépendre de la liste sur lesquels ils sont inscrits.

- Pour les médicaments inscrits sur la **liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux**, le prix est négocié entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique. Au Prix Fabriquant Hors Taxes (PFHT) sont ajoutées des **marges de distribution (grossistes et pharmaciens)** pour obtenir le prix public hors taxe. Les marges de distribution des médicaments remboursables sont fixées par arrêtés (10) :
 - Pour les grossistes, l'arrêté du 26 décembre 2011 a créé une tranche de rémunération unique, égale à 6,68% du PFHT.
 - Pour les pharmaciens d'officine, l'arrêté du 12 décembre 2017 prévoit :
 - 10% de marge pour des PFHT entre 0 et 1,91 euros ;
 - 21,4% de marge pour des PFHT entre 1,92 et 22,90 euros ;
 - 8,5% de marge pour des PFHT entre 22,91 et 150 euros ;

- 6% de marge pour des PFHT entre 150,01 et 1515 euros ;
- 0% de marge pour des PFHT supérieur à 1515 euros.

A ce prix public hors taxes s'ajoute la TVA (2,1% sur les médicaments remboursables) pour obtenir le prix public toutes taxes comprises, puis s'ajoute également, depuis le 1^{er} janvier 2015, l'honoraire de dispensation. Cet honoraire est pris en charge par l'Assurance Maladie au même taux de prise en charge que la boîte de médicament délivré. Les prix publics toutes taxes comprises des médicaments sont consultables sur la base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Le **taux de remboursement** s'applique alors soit sur la base du prix public toutes taxes comprises, soit sur la base d'un **Tarif Forfaitaire de Responsabilité** (TFR). Le TFR est un tarif de référence utilisé pour le remboursement des médicaments figurant dans un groupe générique. Ce tarif est destiné à prendre en charge, sur la base d'un tarif unique, des produits équivalents en termes d'efficacité (médicaments princeps et médicaments génériques). Il correspond au prix du médicament générique le plus bas.

- Pour les **spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques**, le prix est librement fixé entre l'établissement de santé concerné et l'entreprise exploitant le médicament. Ces spécialités, dispensées aux patients hospitalisés dans un établissement de santé, sont inclus dans le tarif des prestations d'hospitalisation propre à chaque **GHS**.

L'implémentation de la Tarification à l'Activité (T2A) et l'organisation de la rétrocession dans les établissements de soins ont limité la liberté de prix pour les médicaments innovants et coûteux, non pris en charge par la T2A, et pour les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession.

Pour les **médicaments innovants et coûteux**, inscrits sur la « **liste en sus** », leur prise en charge est assurée sur la base d'un **tarif de responsabilité**. Ce tarif est déclaré par l'entreprise au CEPS qui a la possibilité de s'y opposer. En cas d'opposition du CEPS, celui-ci fixe un tarif de responsabilité (20).

Pour les **médicaments rétrocedés** aux patients ambulatoires, c'est-à-dire non disponibles dans les officines, délivrés à des patients non hospitalisés par les Pharmacies à Usage Intérieur des établissements de santé (PUI), leur prise en charge est assurée sur la base d'un **prix de cession** déclaré par l'entreprise au CEPS qui la possibilité de s'y opposer. En cas d'opposition, celui-ci fixe un prix de cession (20).

Cette procédure de fixation du prix aboutit à la publication d'un prix public au **Journal Officiel**.

Ce n'est qu'aux termes de ces procédures, illustrées dans la *Figure 1* suivante, que le médicament innovant entre dans le circuit de commercialisation de droit commun et devient accessible aux patients. Il sera ensuite distribué en officine ou dans les établissements de santé, selon le mode de prise en charge.

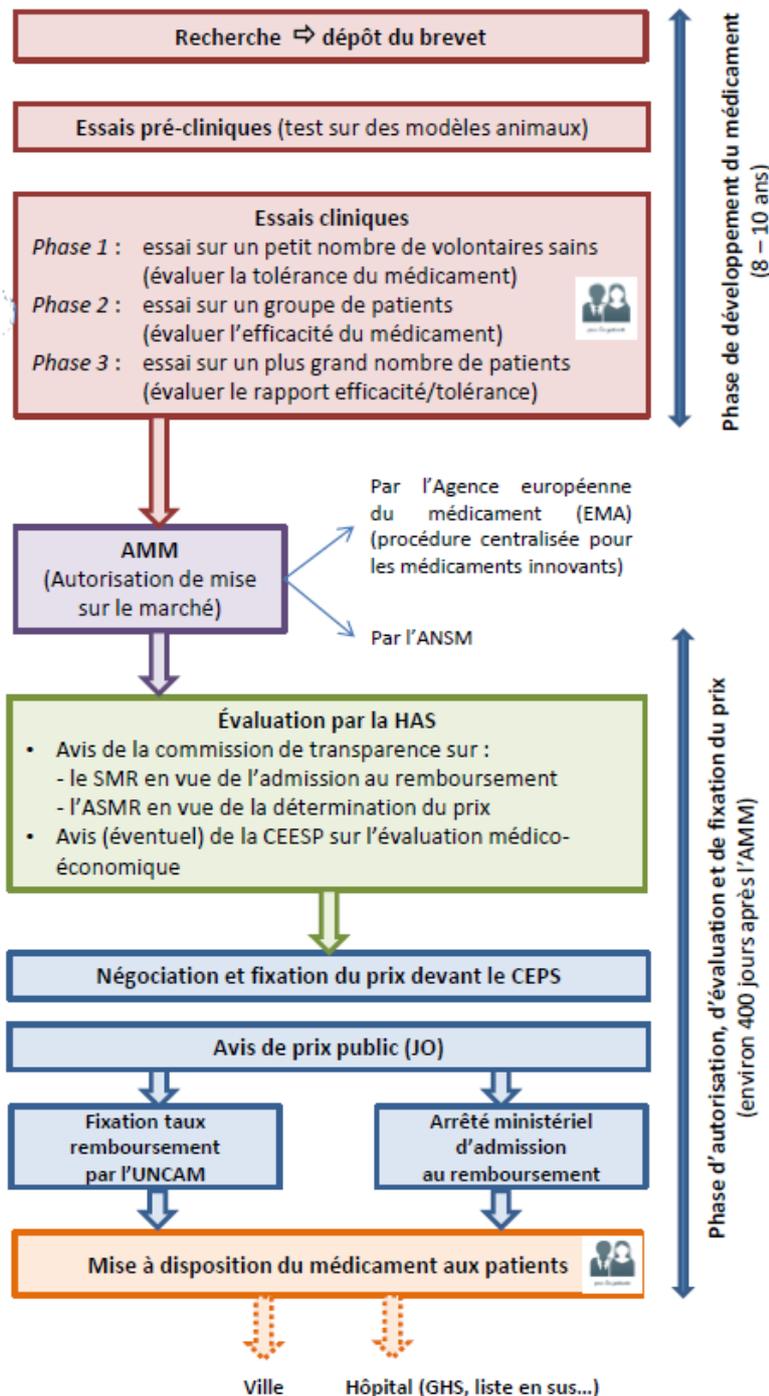


FIGURE 1 : LE CIRCUIT DU MEDICAMENT (21)

1.3 Limites de la voie d'accès de droit commun des médicaments innovants au marché

Dans un contexte d'innovation dynamique, nous pouvons constater certaines lenteurs et lourdeurs impactant la voie de droit commun d'accès des médicaments innovants sur le marché, affectant ainsi directement le droit d'accès des patients au médicament.

1.3.1 Une mise à disposition effective des médicaments tardive

Nous pouvons tout d'abord constater, en France, que les délais entre l'AMM et la mise à disposition effective des médicaments aux patients sont plus longs que dans d'autres pays.

D'après la Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 (22) concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance Maladie :

- Lorsqu'un médicament doit être inscrit sur une liste positive de médicaments couverts par le système d'Assurance Maladie, la décision d'inscription sur la liste doit être adoptée dans un délai de **90 jours** suivant la réception de la demande.
- Quand la commercialisation d'un médicament n'est autorisée que si le prix est approuvé par les autorités compétentes, la décision relative au prix du médicament doit être communiquée dans un délai de **90 jours** à compter de la réception de la demande.
- Le délai des deux procédures combinées ne doit pas excéder **180 jours**.

En France, cette directive est transposée dans l'article R163-9 du Code de la Sécurité Sociale (23) qui précise que les décisions relatives à l'inscription du médicament sur la liste prévue et à la fixation du prix du médicament sont prises et communiquées à l'entreprise dans un délai de **180 jours** à compter de la réception de la demande par le ministre chargé de la Sécurité Sociale.

L'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries Associations) a mis en place un indicateur montrant **le délai moyen entre l'octroi de l'AMM et l'accès des médicaments aux patients**. Il faut noter que ces données ne sont pas directement comparables avec le délai de 180 jours fixé par la directive transparence, dont le départ est le dépôt du dossier par l'industriel aux instances et non l'octroi de l'AMM. Cependant, cet indicateur permet de situer la France en Europe.

Entre 2014 et 2016, le délai moyen d'accès au marché en France, c'est-à-dire le délai entre la délivrance de l'AMM et l'arrivée sur le marché du médicament (date de publication de prix au Journal Officiel en France, qui marque l'accès réel des patients au médicament) était **de 530 jours**. La France détient ainsi l'un des délais d'accès les plus longs en Europe, en comparaison par exemple aux 106 jours pour l'Allemagne ou 111 pour le Royaume Uni, comme l'illustre la *Figure 2* ci-dessous.

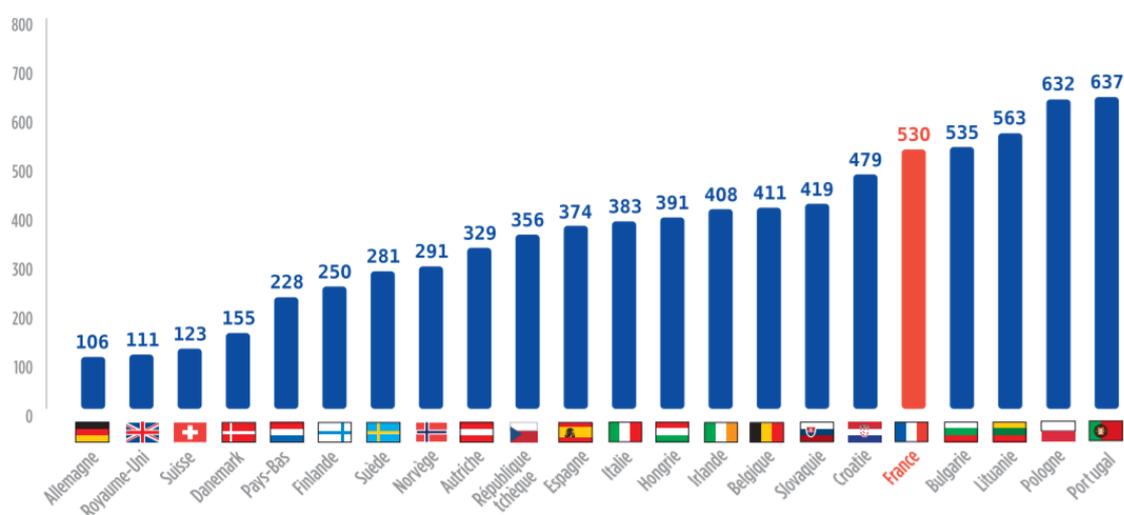


FIGURE 2 : DELAIS MOYENS D'ACCES AU MARCHÉ ENTRE 2014 ET 2016 (ENTRE L'OBTENTION DE L'AMM ET LA COMMERCIALISATION ; EN NOMBRE DE JOURS ; NE TIENT PAS COMPTE DES PRODUITS AYANT ETE SOUS ATU/POST ATU) (18)

Cependant, le choix d'organisation entre les différents Etats Membres est différent. En effet, d'autres pays ont opté pour un processus plus fluide d'accès au marché. En Allemagne, par exemple, les médicaments sont disponibles dès l'obtention de l'AMM, sur la base d'un produit librement fixé par l'industriel pour la 1^{ère} année de mise sur le marché. La procédure de fixation du prix et d'admission au remboursement n'intervient que dans un délai d'un an suivant la mise sur le marché et se déroule parallèlement à celle-ci.

Il est intéressant de comparer le modèle français avec les modèles étrangers, cependant ils ne sont pas transposables tant les organisations des systèmes de santé sont différents.

En incluant les produits ayant bénéficié d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), le délai moyen d'accès au marché moyen en France est diminué à **500 jours**.

L'amélioration des délais post AMM est donc primordiale pour rendre les traitements accessibles plus rapidement aux patients. En effet, ce retard a comme conséquence une perte de chance pour les patients qui pourraient bénéficier des traitements répondant à des besoins médicaux non couverts.

1.3.2 La phase d'évaluation par la HAS : une procédure lourde bien qu'essentielle

Bien que la phase d'évaluation de la HAS ne soit pas considérée comme le frein principal de l'accès aux médicaments innovants en France, les modalités d'évaluation de la HAS soulèvent des interrogations face à l'accélération des innovations et aux enjeux liés à leur accès précoce (21).

Tout d'abord, la HAS souligne le **manque de robustesse des données** dont elle dispose pour évaluer l'efficacité et la valeur ajoutée des médicaments, qui rend l'évaluation plus complexe. Cela peut notamment s'expliquer par le fait que les AMM sont délivrées de plus en plus précocement sur la base de données préliminaires.

En effet, afin de permettre un accès rapide des patients aux médicaments innovants, l'EMA a mis en place plusieurs outils réglementaires dont l'AMM conditionnelle et l'AMM sous circonstance exceptionnelle par exemple.

- **L'AMM conditionnelle** est accordée avant que les données complètes ne soient disponibles, lorsque le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur le risque des données incomplètes. Les médicaments pouvant bénéficier de cette AMM visent à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves, invalidantes ou pouvant mettre la vie du patient en danger. Cela inclut les médicaments orphelins. Les conditions suivantes doivent être remplies afin que le CHMP accorde une AMM conditionnelle :
 - Rapport bénéfice/risque positif ;
 - Communication des données complètes par le demandeur une fois disponible confirmant le rapport bénéfice/risque positif ;
 - Réponse à un besoin médical non encore satisfait ;
 - Le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur les risques liés au besoin de données supplémentaires.

Ces AMM sont valables un an et peuvent être renouvelées annuellement. Les demandeurs sont tenus à des obligations spécifiques en vue de fournir des données complètes sur le médicament dans des délais précis. Quand celles-ci sont obtenues, l'AMM peut être convertie en AMM standard (21).

- **L'AMM sous circonstances exceptionnelles** est accordée, sous réserve de certaines obligations spécifiques (procédures de sécurité, programme d'essais défini dans un délai fixé, délivrance du médicament sur prescription médicale, information produit), lorsque les données complètes sur l'efficacité et la sécurité ne peuvent être obtenues pour l'une des raisons suivantes (24) :
 - Les indications pour lesquelles les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement pas être tenu de fournir les renseignements complets ;
 - L'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ;
 - Des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements.

Une fois octroyée, l'AMM est réévaluée tous les ans.

Dans ces conditions, la CT de la HAS, dans un excès de prudence dans l'évaluation de l'ASMR, pourrait alors être amenée à attribuer un niveau d'ASMR plus faible aux médicaments innovants. Cependant, depuis 2018, nous pouvons constater une certaine stabilité des ASMR de I à III, bien que le nombre d'ASMR IV soit à un niveau supérieur par rapport aux années précédentes, comme illustré sur la *Figure 3* suivante.

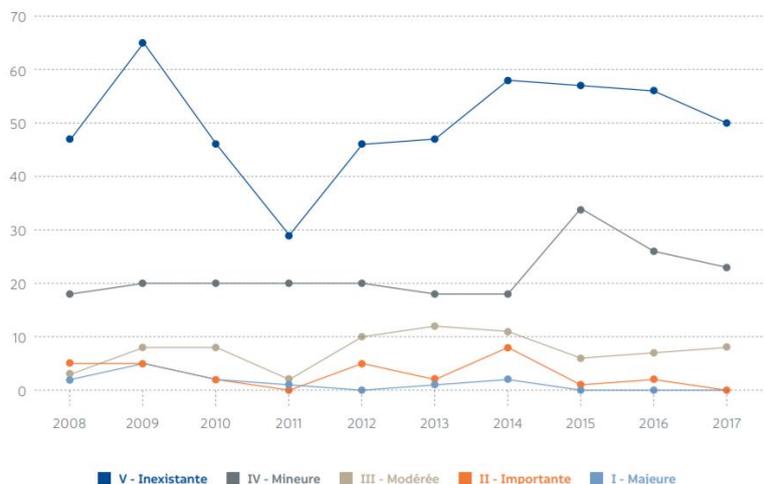


FIGURE 3 : ASMR ATTRIBUEES DEPUIS 2008 AUX DEMANDES DE PREMIERE INSCRIPTION OU D'INSCRIPTION DANS UNE NOUVELLE INDICATION (25)

En cas d'incertitudes importantes pesant sur les médicaments ayant un potentiel non encore totalement démontré (à moyen et long terme) mais qui répondent à un besoin médical non couvert, la CT a précisé dans sa nouvelle doctrine (15) comment elle apprécie le SMR. Dans ce cas de figure, la CT a pour objectif de recommander un remboursement encadré en exigeant que des données complémentaires en vie réelle soient présentées à court terme par le laboratoire.

Une des autres limites est le **manque de connaissance des experts** de la CT évaluant les demandes. En effet, afin de prévenir les conflits d'intérêt, l'évaluation n'est pas toujours effectuée par des spécialistes de la pathologie en question qui seraient jugés plus capables de mesurer l'enjeu de certains nouveaux traitements. Ce constat est d'autant plus vrai pour les médicaments orphelins, dans le cas des maladies rares, pour lesquelles il existe très peu de spécialistes en France.

Enfin, le **manque de lisibilité et de compréhension des critères d'évaluation de la HAS** a également été identifié depuis plusieurs années. Les critères d'évaluation qui servent à apprécier le SMR et l'ASMR sont décrits dans la doctrine de la CT (15).

Le premier constat est que les 2 indicateurs tendent à se confondre. Bien que le SMR soit en principe un critère absolu et que l'ASMR soit comparative, le SMR a également une dimension comparative. En effet, dans les textes réglementaires, le SMR doit prendre en compte « la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ». En pratique, quand la CT évalue si un médicament doit être admis au remboursement, elle compare ce qu'il apporte par rapport aux produits disponibles. Ainsi, les éléments qui caractérisent le médicament de manière absolue (sa visée curative, symptomatique, préventive) sont peu discriminants (26).

De plus, si les critères de jugement du SMR sont définis par voie réglementaire, ce n'est pas le cas de l'ASMR. Ce manque de clarté peut alors conduire à une hétérogénéité et à un manque de reproductibilité des avis rendus.

La CT a alors souhaité apporter un éclairage sur ces critères dans sa doctrine de septembre 2018, suite aux recommandations du Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes dans le Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments (26).

Les critères pris en compte dans l'évaluation de l'ASMR sont ainsi précisés dans cette nouvelle doctrine:

- La qualité de la démonstration qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc ;
- La quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
- La pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;
- Le besoin médical.

Malgré ces limites, d'après une étude internationale de l'Institut National du Cancer (INCa) sur l'accès aux innovations médicamenteuses en cancérologie, les agences d'évaluation françaises et allemandes se prononcent plus rapidement que les autres pays européens. Quelques exemples de délais de positionnement des agences d'évaluation des technologies de santé sur différents anticancéreux sont illustrés dans le *Tableau 1* suivant.

Agences d'évaluation	Abiratérone (ZYGATA®)	Enzalutamide (XTANDI®)	Cabazitaxel (JEVTANA®)	Radium 223 (XOFIGO®)
NICE (Royaume-Uni)	3 ^{ème} (+ 4 mois)	5 ^{ème} (+ 12 mois)		4 ^{ème} (+ 21 mois)
SMC (Ecosse)		2 ^{ème} (+ 4 mois)		3 ^{ème} (+ 18 mois)
IQWiG (Allemagne)	1^{er} (29/12/2011)	4 ^{ème} (+ 5 mois)	2 ^{ème} (+ 3 mois)	1^{er} (28/03/2014)
HAS (France)	2 ^{ème} (+ 2 mois)	3 ^{ème} (+ 4,5 mois)	1^{er} (19/10/2011)	2 ^{ème} (+ 0,5 mois)
pCODR (Canada)	Non renseigné	1^{er} (23/07/2013)	Non renseigné	

TABLEAU 1 : DELAI DE POSITIONNEMENT DES AGENCES D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ SUR DIFFÉRENTS PRODUITS EN CANCÉROLOGIE (27)

L'HAS, à réception de la demande, doit effectuer son évaluation dans le délai de 180 jours, prévu par l'article R163-9 du Code de la Sécurité Sociale. De plus, d'après le décret 2018-444 du 4 juin 2018, l'audition de la CT doit intervenir dans un délai maximal de 45 jours après la réception de la demande de l'entreprise. Les délais encadrant les procédures d'évaluation des médicaments par la CT doivent donc être anticipés dans le cadre des stratégies d'accès au marché.

En 2017, le délai moyen de traitement des demandes de première inscription par la HAS, c'est-à-dire le temps entre la validation du dossier et l'envoi de l'avis définitif au ministère, était de 88 jours (contre 105 jours en 2016), et 64% de ces demandes ont été traitées en moins de **90 jours** (28).

Afin de tenir ces délais et d'accélérer l'évaluation des médicaments présumés innovants, la HAS a mis en place divers outils :

- Les **rencontres précoces** avec les industriels, en amont des demandes d'inscription au remboursement, c'est à dire avant les phases III des essais cliniques, peuvent se tenir au niveau national (avec la HAS) ou européen (avec la HAS et les autres agences européennes d'évaluation technologiques), avec ou sans l'EMA (29).

Cette mission de la HAS a été renforcée par la loi de modernisation du système du 26 janvier 2016 (30), qui spécifie que la HAS doit : « Organiser des consultations précoces avec ses services à la demande des entreprises développant des spécialités pharmaceutiques, des produits ou prestations innovants du fait de leur nouveau mécanisme d'action et d'un besoin médical insuffisamment couvert, avant la mise en œuvre des essais cliniques nécessaires à l'évaluation [...] »

L'objectif de ces rencontres est d'identifier les points utiles pour l'évaluation future du médicament par la CT de la HAS. Le laboratoire pharmaceutique peut ainsi solliciter une rencontre précoce avec la HAS pour discuter des questions liées :

- au développement clinique, et plus particulièrement aux études de phase III, afin de fournir les données nécessaires répondant aux exigences des autorités de santé ;
- ou à une étude médico-économique, si une évaluation de l'efficience est envisagée.

Ces rencontres sont optionnelles, non liantes, confidentielles et gratuites. De plus, les réponses apportées par la HAS ne prédisent en rien les conclusions de la future évaluation par la CT et la CEESP.

Depuis 2010, nous avons constaté une augmentation croissante du nombre de rencontres précoces, d'environ une dizaine par an avant 2017 à une vingtaine de rendez-vous précoces en 2017 réparties de la manière suivante :

- 52,6 % organisées avec l'EMA ;
- 26,3 % organisées au niveau national ;

- 10,5 % organisées avec différentes agences européennes d'évaluation technologiques et l'EMA ;
- 10,5 % avec différentes agences européennes d'évaluation technologiques.

Cela marque l'avancée sur l'intégration des exigences de l'évaluation de la HAS, dans le contexte international de l'évaluation des technologies de santé.

- Un **processus d'instruction anticipée** (31), qui permet à l'industriel de déposer le dossier d'un **médicament présumé innovant** à la HAS dès le dépôt de la demande d'AMM. L'objectif est alors que la CT puisse rendre son avis de manière accélérée, peu après l'obtention de l'AMM.

Selon la CT, pour être désigné comme médicament présumé innovant, le médicament doit remplir les critères suivants:

- Constituer une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie (nouveau de la classe thérapeutique ou du mécanisme d'action par exemple) ;
- Etre susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles, en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès au médicament ;
- Répondre à un besoin non ou insuffisamment couvert, dans l'indication concernée.

Pour les médicaments évalués selon la procédure centralisée, l'industriel peut déposer un **pré-dossier** avant l'octroi de l'AMM, dès l'avis favorable du CHMP qui se prononce sur l'AMM au niveau européen. Dans le cas d'une procédure de reconnaissance mutuelle, ce dépôt anticipé peut être effectué dès la disponibilité du projet de RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

En 2017, deux demandes de reconnaissance de **médicament présumé innovant** ont été faites par des entreprises du médicament et ont obtenu une réponse favorable.

Parmi les 834 dossiers déposés en 2017, 18 ont fait l'objet d'un **pré-dépôt** (14 pour des dossiers de primo-inscription et 4 pour l'inscription d'une nouvelle indication d'un médicament déjà disponible) (25).

Avec la mise sur le marché de plus en plus anticipée des médicaments innovants, des demandes à des stades plus précoces du développement (c'est-à-dire avant la phase II) peuvent être acceptées sous conditions. Ainsi, la HAS a déjà participé à des rendez-vous précoces pour des médicaments en phase I ou II.

1.3.3 La phase de fixation du prix : une procédure longue dans un cadre budgétaire contraint

La phase de fixation du prix peut, quant à elle, être considérée comme un frein de l'accès aux médicaments innovants en France.

En effet, on peut tout d'abord constater que les délais restent trop longs face à l'enjeu de l'accès précoce aux traitements innovants.

Selon les articles 7, 8 et 24 de l'accord-cadre entre le CEPS et Les Entreprises du Médicament (le LEEM) (32):

- Le CEPS s'engage à respecter le délai réglementaire de **180 jours** d'instruction des dossiers.
- Pour les médicaments évalués selon la procédure centralisée, l'industriel peut déposer un **pré-dossier** au CEPS avant l'octroi de l'AMM, dès l'avis favorable du CHMP qui se prononce sur l'AMM au niveau européen, afin d'accélérer les délais d'inscription.
- Pour les médicaments bénéficiant d'une ASMR au moins égale à IV (qui n'entre pas dans la procédure accélérée de fixation de prix), le CEPS s'engage dans les **75 jours** suivants la date d'avis de la CT à proposer un projet de convention à l'industriel.
- Pour les **médicaments reconnus comme innovants**, selon l'article L. 162-17-6 du Code de la Sécurité Sociale, une **procédure accélérée de fixation des prix** est assurée par le CEPS. Cette procédure est applicable pour les spécialités ayant recueilli un avis médico-économique de la CEESP :
 - à ASMR de niveau I à III, applicables aux indications principales retenues par l'AMM ;
 - et à ASMR de niveau IV dans certaines conditions.
- Pour les médicaments à ASMR V, une expérimentation a été mise en place par le CEPS. Il s'agit d'une procédure de « **fast track** » permettant un accès simplifié et accéléré aux médicaments sans ASMR qui proposent un prix inférieur à celui du comparateur.

Le CEPS est ainsi engagé dans la mise sur le marché rapide des médicaments innovants. Ses missions sont particulièrement encadrées par le Code de la Sécurité Sociale, par les orientations reçues des ministres en application de la LFSS. Le CEPS doit ainsi s'assurer du respect de **l'objectif national de dépenses d'Assurance Maladie**, tout en favorisant un **accès rapide** aux médicaments (33).

Le traitement des demandes d'inscription comprend 5 phases :

- Du dépôt du dossier à l'avis de la CT – en effet, le dossier doit être simultanément déposé auprès de la CT et du CEPS. Selon les chiffres du CEPS, le délai entre le dépôt du dossier et l'envoi de l'avis de la CT au CEPS était en moyenne de 53 jours en 2017 pour les médicaments non génériques ;
- De la réception de l'avis de la CT à la première séance du Comité (instruction) ;
- De la première à la dernière séance du Comité (négociation) ;
- De la dernière séance à la signature de l'avenant conventionnel (convention) ;
- De la signature de l'avenant conventionnel à la publication au Journal Officiel (ou de la clôture du dossier en cas de retrait, de rejet ou d'abandon).

Selon le rapport d'activité 2017 du CEPS, le délai moyen total d'un dossier de première inscription par l'HAS et le CEPS pour un **médicament de ville** était de 227 jours pour les médicaments non génériques et de 94 jours pour les médicaments génériques, comme illustré dans la *Figure 4* ci-dessous. Il faut noter que l'examen de la CT ne concerne que les médicaments non génériques sauf exceptions (conditionnement différent de celui du princeps ou princeps non remboursable).

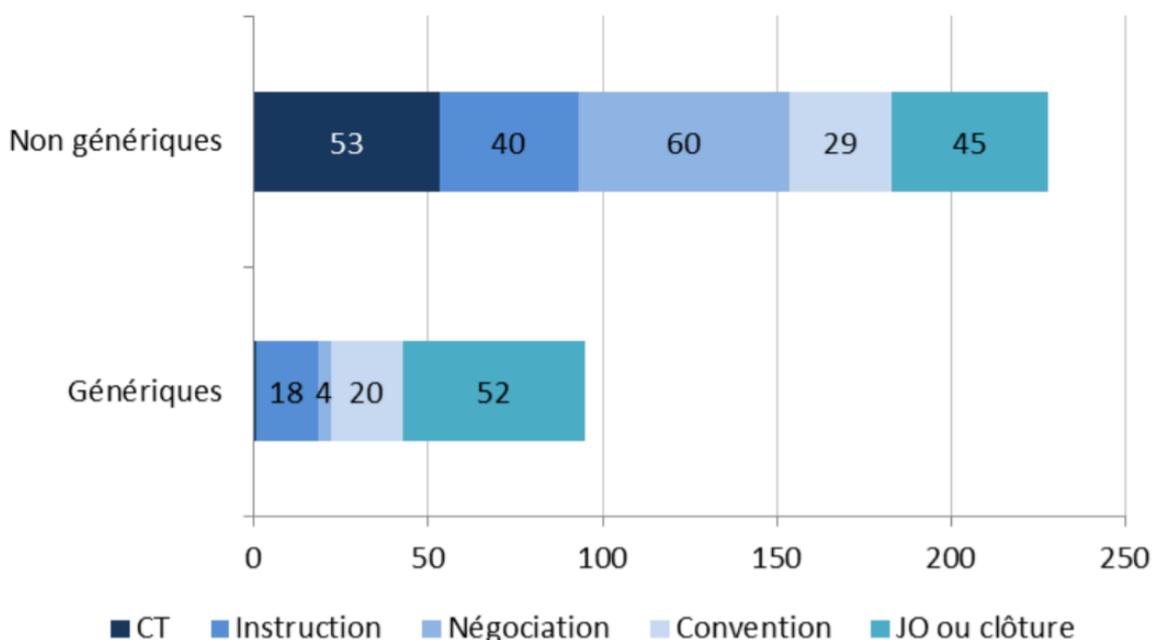


FIGURE 4 : DELAIS INTERMEDIAIRES DE TRAITEMENT DES DEMANDES D'INSCRIPTION 2017 DE MEDICAMENTS EN VILLE (NOMBRE DE JOURS) (20)

Malgré un délai moyen en baisse depuis 2016, on constate que le délai réglementaire de 180 jours n'est pas respecté. En 2017, trois classes de spécialités pharmaceutiques affichaient un délai moyen de traitement de première inscription supérieur à 180 jours : les antinéoplasiques et immuno-modulateurs, les produits de diagnostic et les produits à voies digestives et métabolisme. Plus particulièrement, la fixation du prix de 5 médicaments anticancéreux s'est traduite par un délai moyen de 301 jours.

Concernant les **médicaments à l'hôpital**, le délai moyen total d'un dossier de première inscription, de l'inscription sur la liste en sus ou de rétrocession à la publication au Journal Officiel, était de 90 jours en 2017 (71 jours pour les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession et 121 jours pour les médicaments de la liste en sus) (20).

- Sur 53 demandes d'inscription de médicaments inscrits sur la liste en sus en 2017, le délai de 180 jours a été dépassé pour 5 d'entre elles, dont 3 anti-cancéreux.
- Sur 86 demandes d'inscription de médicaments inscrits sur la liste de rétrocession en 2017, le délai de 75 jours a été dépassé pour 32 d'entre elles.

Malgré son engagement dans la mise sur le marché rapide des médicaments innovants, les délais d'instruction par le CEPS restent trop longs.

Face aux enjeux sanitaires et financiers considérables du médicament et face au caractère stratégique des négociations avec des entreprises mondiales dans un cadre législatif complexe, le CEPS rencontre aujourd'hui certaines limites :

- **Les fortes tensions sur la phase de négociation des prix** : Plusieurs campagnes publiques lancées par Médecins du Monde ou de cancérologues ont alerté sur l'augmentation des prix et la pression financière exercée par les industriels sur le système de santé. A l'inverse, les industriels, quant à eux, jugent que l'innovation n'est pas toujours reconnue et rémunérée en conséquence (21). Ces négociations financières augmentent significativement les délais d'accès.
- **Le manque de moyens** : Alors que le nombre de demandes augmente et que les demandes deviennent de plus en plus complexes (pour les dossiers à forts enjeux financiers ou de santé publique, comme les traitements contre le virus de l'hépatite C en 2017 par exemple), les effectifs du CEPS restent limités. De plus, le CEPS aurait besoin de s'abonner à un nombre plus important de base de données, de renforcer ses relations avec ses homologues étrangers et de faire réaliser des études.

- Le **dispositif de garantie de prix européen restreint** : Comme précédemment mentionné, le CEPS, pour les médicaments d'ASMR I, II, III et certains d'ASMR IV, garantit que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne) et ce sur une période de cinq ans. Ce dispositif devrait être élargi afin d'inclure d'autres pays pertinents pour la comparaison soit en fonction de leur poids démographique, soit de leur niveau de vie, voire à termes l'ensemble des pays de l'UE.
- La **prise en compte de l'efficacité médico-économique est limitée** : On peut constater que le nombre de médicaments concernés est limité. Seulement 20 avis d'efficacité de produits de santé ont été rendus en 2016 et en 2017. De plus, quand la HAS émet des avis, ceux-ci sont accompagnés de réserves majeures quant aux données qui lui ont été communiquées. Ainsi, le CEPS est limité dans sa prise en compte des résultats de l'évaluation médico-économique comme critère de fixation du prix. La HAS devrait donc convenir avec les industries pharmaceutiques d'une nouvelle méthode afin d'obtenir des données suffisantes d'efficacité médico-économique du médicament (34).

Face à ces limites et ces freins, le gouvernement français demande au CEPS de s'efforcer à réduire les délais de traitement des dossiers à la fois lors de l'instruction et de la phase de négociation, afin qu'ils soient inférieurs au délai de 180 jours, délai fixé par la directive de transparence. Pour cela, plusieurs outils seront nécessaires :

- Le **renforcement en moyen humain** ;
- La **dématérialisation des procédures** du CEPS (mise en service en 2020) ;
- Une **négociation plus encadrée et transparente**, notamment avec la mise en place d'un délai maximum d'un mois entre la réception du dossier et la contreproposition de prix du CEPS afin d'accélérer l'entrée en négociation, et à la mise en place pérenne de l'expérimentation fast-track des ASMR V.

1.3.4 Propriété intellectuelle : barrière à l'accès à l'innovation

Le brevet est un titre de propriété intellectuelle important pour les industries du médicament.

En effet, le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire en contrepartie de la publication de l'innovation et qui interdit donc l'exploitation de l'invention par un tiers. Il a une durée limitée à 20 ans à compter du jour du dépôt de la demande, afin de compenser la durée longue de recherche.

Cependant, on constate que certaines dispositions du droit de la propriété intellectuelle favorisent le maintien de prix élevés et menacent l'accès universel aux innovations :

- **Le détournement de l'usage des brevets** : Lorsque le brevet expire, l'invention peut être exploitée librement et il est possible de produire une version générique du médicament, à prix moindre. En effet, le prix d'un générique est au moins 60% inférieur à celui du princeps. Aujourd'hui, le brevet serait plus utilisé comme un outil de rémunération et de contrôle du marché qui permet d'avoir le monopole et de retarder l'entrée sur le marché des génériques, et moins comme une récompense à de réelles innovations.
- **Le recours abusif aux Certificats Complémentaires de Protection**: Après expiration du brevet, une prolongation de la période d'exclusivité peut être accordée, pour une durée maximale de 5 ans, afin de compenser la durée longue de recherche. Les conditions d'obtention du certificat sont les suivantes (35):
 - Le médicament est protégé par un brevet de base ;
 - Le médicament a obtenu une AMM en cours de validité ; cette autorisation est la première AMM du médicament ;
 - Le médicament n'a pas fait l'objet d'un certificat.

Cet outil est également utilisé comme un moyen de contrecarrer l'accès au marché des génériques, plus que pour compenser le délai entre la délivrance du brevet et l'obtention de l'AMM.

- **L'exclusivité des données** : les industriels possédant le brevet peuvent bénéficier d'une protection des données des essais cliniques démontrant l'efficacité et la tolérance du médicament. Il s'agit du secret industriel. L'UE accorde également à ces industriels une protection supplémentaire, non prévue par l'Organisation Mondiale du Commerce, qui est l'exclusivité des données. Celle-ci interdit l'utilisation des données de l'industriel pour une période de 8 à 10 ans. Ainsi, les producteurs de génériques, à l'expiration du brevet, ne peuvent pas utiliser ces données donc doivent refaire des essais cliniques ou attendre la fin de la période d'exclusivité.

Nous sommes aujourd'hui dans un contexte d'innovation dynamique. Cependant, on met en évidence un système de santé qui a plutôt tendance à subir l'innovation plutôt que de l'anticiper et de l'accompagner.

Malgré des évolutions naissantes, des mesures de fond seraient à envisager pour renforcer la lisibilité et la souplesse des procédures, afin de favoriser l'accès aux innovations, tout en maintenant l'équilibre entre l'ambition d'un accès aux innovations de plus en plus précoce et les exigences essentielles de sécurité des patients et de maîtrise budgétaire.

2 Les voies d'accès précoce aux médicaments innovants en France

En France, les limites d'accès aux innovations via la voie de droit commun sont à relativiser du fait d'autres canaux d'accès précoce aux innovations : les essais cliniques, les ATU et les RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation).

2.1 Les essais cliniques

Les essais cliniques restent la **première voie d'accès précoce aux traitements innovants**. Ils permettent aux patients d'accéder à des médicaments innovants, avant leur mise sur le marché, dans un cadre réglementaire et éthique sécurisé.

2.1.1 Une voie d'accès précoce au médicament innovant

2.1.1.1 Définition des essais cliniques

Les essais cliniques, ou **recherches impliquant la personne humaine**, sont définis, selon l'article R1121-1 du CSP, comme des « recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

- Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;
- L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques. ».

L'objectif d'une recherche impliquant la personne humaine est d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques (sécurité et tolérance) du nouveau traitement.

Les essais cliniques sont nécessaires, médicalement et socialement, pour valider ou invalider l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments, et également éthiquement. En effet, le Comité consultatif national d'éthique posait le principe du « **devoir d'essai** » : « Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse. » (36). Les résultats de la recherche seront en effet analysés, à l'issue des essais cliniques, pour évaluer le **rapport bénéfice/risque** du médicament et pour faire l'objet d'une potentielle demande d'AMM.

Il faut noter que la finalité première d'une recherche impliquant la personne humaine n'est pas le soin individuel d'un patient donné, mais l'augmentation des connaissances médicales et des pratiques de prises en charge pour les futurs patients. Ce principe, présent dans les textes internationaux, éthiques et juridiques, a notamment été rappelé dans le rapport explicatif du protocole additionnel à la Convention des Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche médicale en 2005 : « Dans la **pratique médicale**, l'unique objectif est d'être bénéfique au patient pris individuellement, et non d'acquérir une connaissance d'intérêt général, bien que cette connaissance puisse découler de l'expérience clinique acquise. Dans une intervention visant la **recherche biomédicale**, l'objectif premier consiste à faire progresser les connaissances afin que l'ensemble des patients puisse en bénéficier. Une personne participant à la recherche n'en tirera pas nécessairement de bénéfice direct. ».

En effet, le médicament à l'étude, en phase de développement, ne peut pas garantir un bénéfice direct pour les participants. Cependant, « une recherche dont les résultats attendus ne comportent pas de bénéfice potentiel direct pour la santé de la personne concernée ne peut être entreprise que si la recherche ne présente, pour ceux ou celles qui y participent, aucun risque et aucune contrainte inacceptables » (37). Dans tout essai clinique, l'intérêt des personnes se prêtant à la recherche doit toujours primer sur ceux de la science et de la société.

Les essais cliniques sont ainsi encadrés à la fois par des règles éthiques internationales et des règles juridiques nationales de protection et de respect des personnes. En effet, face aux incertitudes des résultats de la participation à la recherche, le **cadre réglementaire strict** assurant la protection des personnes se prêtant à la recherche est fondamental.

2.1.1.2 Un cadre réglementaire et éthique sécurisé

A l'échelle **internationale**, le **Code de Nuremberg de 1947** est la première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de personnes humaines, issue du procès des médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations sur des prisonniers au cours de la Seconde Guerre Mondiale. Le Code établit les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur l'Homme et s'attache majoritairement à protéger les participants d'une étude clinique, en mettant l'accent sur le consentement éclairé. La **déclaration d'Helsinki** fut ensuite adoptée en juin 1964 par l'Association Médicale Mondiale (World Medical Association) pour préciser un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique.

A l'échelle **européenne**, la **directive 2001/20/CE du 4 avril 2001**, du Parlement européen et du conseil, vise à harmoniser dans l'UE la protection des personnes, la qualité des essais et des médicaments, la facilitation des procédures, des délais et des documents ainsi que les échanges d'information via des bases de données européennes. Cette directive a été abrogée par le **nouveau Règlement Européen n°536/2014 du 16 avril 2014** relatif aux études cliniques de médicaments à usage humain, publié le 27 mai 2014 au Journal Officiel de la Communauté Européenne. L'entrée en application de ce règlement dans les différents Etats Membres de l'UE ne serait effective qu'en 2020. Ce règlement vise à simplifier les procédures de demande d'autorisation pour la conduite des études cliniques, ainsi que les obligations du promoteur et à assurer un accès public pour les informations relatives à l'essai. Ce règlement institue notamment une procédure d'examen des projets d'essais cliniques de médicaments commune à tous les États membres comprenant une évaluation en deux parties, l'une consacrée à l'évaluation scientifique et l'autre consacrée à l'évaluation éthique.

Enfin, **en France**, la loi n°88-1138, dite loi **Huriet Sérusclat de 1988**, sur la protection des personnes, constituait le texte de référence. Elle a notamment instauré un devoir d'information, la nécessité de recueillir le consentement écrit, libre et éclairé des participants à la recherche et l'obligation pour le promoteur de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique. L'accent a aussi été mis sur le caractère volontaire de la participation. Ainsi, une recherche impliquant la personne humaine ne peut être menée sans que le participant n'ait donné son consentement, libre et éclairé, après lui avoir fourni une information objective, loyale et compréhensible. Chaque participant à la recherche doit être informé des potentiels bénéfices individuels et collectifs attendus, des risques prévisibles du médicament à l'étude et des contraintes de l'étude, de son droit au refus de participer, de la

possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

La **loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004** modifie la loi Huriet Sérusclat et transpose en droit français la directive européenne 2001/20/CE. Elle renforce la protection des participants aux recherches biomédicales et assure le maintien de procédures harmonisées pour les promoteurs et investigateurs.

Le remaniement du dispositif législatif s'est poursuivi en 2012 avec la **loi n°2012-300 du 5 mars 2012, dite loi Jardé**, relative aux recherches impliquant la personne humaine. Cette loi précise les modalités de réalisation des recherches impliquant la personne humaine et notamment les définitions applicables aux différentes catégories de recherche, le fonctionnement des CPP (Comité de Protection des Personnes) ainsi que les règles applicables en matière de vigilance. La loi Jardé n'est entrée en application que le 18 novembre 2016, avec l'entrée en vigueur du décret n°2016-1537 d'application de la loi Jardé, telle que modifiée par l'Ordonnance n° 2016-80. Ce délai est en grande partie expliqué par la mise en œuvre du nouveau Règlement Européen. La Loi Jardé devra donc être modifiée en vue d'adopter les dispositions requises par le nouveau Règlement Européen.

A ce jour, la loi Jardé a apporté les changements suivants :

- **Nouvelle terminologie des recherches**, divisées en 3 catégories (38):
 - Les **recherches interventionnelles** qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci et non justifiée par leur prise en charge habituelle. On compte parmi ces recherches celles portant sur des médicaments. Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP. Le consentement, libre et éclairé, doit être recueilli par écrit.
 - Les **recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales** qui peuvent porter sur l'utilisation de produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP. L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Le consentement, libre, éclairé et exprès, doit être recueilli par oral ou écrit.

- Les **recherches non-interventionnelles** ou recherches **observationnelles** qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP. L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Une déclaration de non opposition libre et éclairée des participants à la recherche doit être recueillie par écrit.

Les démarches réglementaires pour les 3 différentes catégories de recherche sont reportées dans la *Figure 5* suivante.

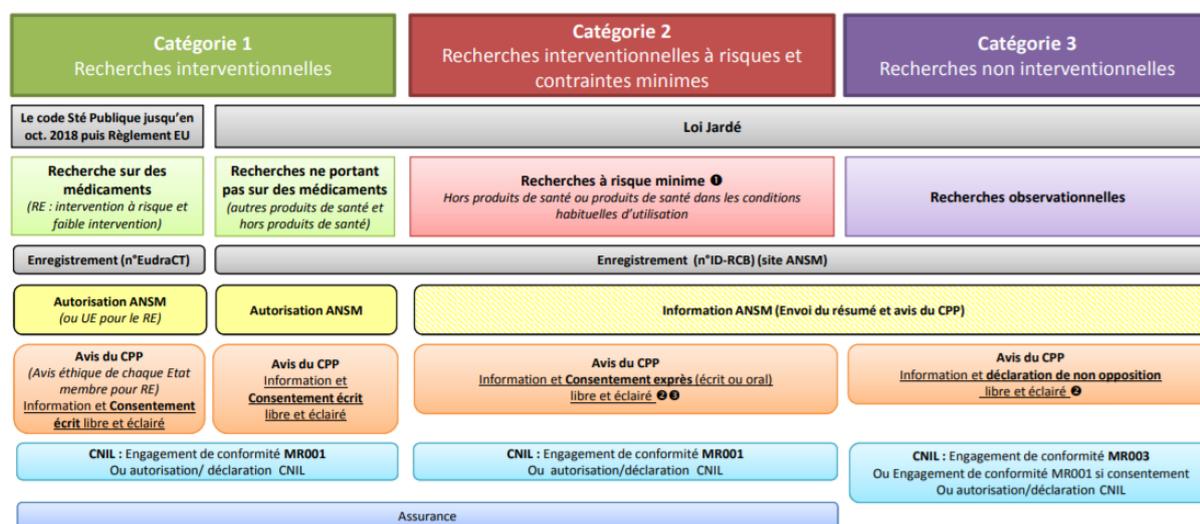


FIGURE 5 : DEMARCHES REGLEMENTAIRES POUR UN PROJET DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (39)

- **Modification du fonctionnement des CPP :**

Les CPP sont chargés d'émettre un avis sur les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes, sur le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche ainsi que sur sa qualité méthodologique. Pour débiter, un essai clinique doit avoir obtenu un avis favorable du CPP. En France, on compte 39 CPP agréés par le ministre chargé de la santé tous les 6 ans.

Depuis la loi Jardé, le CPP est désigné de manière aléatoire afin de garantir l'indépendance de l'évaluation éthique des projets de recherche. De plus, le délai de revue des demandes d'avis par le CPP est passé de 35 jours à 60 jours pour les recherches interventionnelles.

- **Modification du fonctionnement de l'ANSM :**

L'autorisation de l'ANSM est obligatoire avant qu'un essai clinique ne puisse débuter. L'ANSM a ainsi pour mission d'évaluer la méthodologie des essais cliniques faisant l'objet d'une demande d'autorisation, en considérant la sécurité et la qualité des médicaments utilisés au cours de l'essai, ainsi que la sécurité des participants. De plus, l'ANSM est responsable de la mise en application du système de vigilance des essais et doit prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes dans les essais. En effet, les effets indésirables sont surveillés tout au long de la recherche. Chaque essai clinique dispose d'un comité d'experts indépendants qui analyse en permanence le rapport bénéfice/risque de la recherche. Le promoteur doit notifier à l'ANSM les effets indésirables et tout fait nouveau, qui remettrait en cause la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de l'étude.

Depuis la loi Jardé, l'ANSM autorise uniquement les recherches interventionnelles. Les délais d'autorisation des projets de recherche n'ont pas été modifiés et se maintiennent à 60 jours. Enfin, la vigilance des essais cliniques a été renforcée, surtout pour les essais cliniques de première administration d'un médicament chez le volontaire sain.

Ce cadre réglementaire strict permet ainsi d'assurer la protection des participants à la recherche ainsi que la qualité des données récoltées nécessaires pour l'obtention de l'AMM. En effet, les essais cliniques doivent répondre à une méthode rigoureuse qui va permettre de garantir des résultats d'étude exploitables et fiables.

2.1.1.3 Accès précoce via les essais de phase I, II ou III

Dans ce cadre sécurisé, les participants à la recherche peuvent accéder précocement au médicament innovant, à différentes étapes du développement clinique du médicament, en participant à des essais cliniques de phases I, II ou III.

Les essais cliniques de **phase I** correspondent à la première administration du traitement chez l'Homme. Ces essais visent à évaluer la dose maximale tolérée, sa biodisponibilité, sa pharmacocinétique et sa tolérance. Ils impliquent des volontaires sains quand la toxicité du médicament est limitée. Dans le cas contraire, ces essais seront effectués chez des personnes malades.

Les essais cliniques de **phase II** sont menés sur un petit groupe homogène de volontaires atteints de la maladie ciblée. Ces essais ont pour objectif d'étudier l'efficacité pharmacologique du médicament.

Les essais cliniques de **phase III** ont pour objectif d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament sur un plus grand nombre de patients et sur une durée plus significative.

Dans les essais de phases II et III, les volontaires sont généralement répartis en deux groupes de manière randomisée, en double aveugle, afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence ou à un placebo. Ainsi, les participants peuvent être sous traitement à l'étude ou sous comparateur (le meilleur traitement de référence disponible ou un placebo). Il faut noter que, d'après l'article 32 de la déclaration d'Helsinki, l'utilisation de placebo n'est acceptable que « lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée » ou dans le cas où il est nécessaire de déterminer l'efficacité et la sécurité du médicament « pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. ».

Des **essais d'extension** peuvent ensuite être menés afin de faire bénéficier du traitement expérimental à des patients qui participent à un essai qui arrive à son terme, en attendant sa commercialisation. Ces essais permettent de maintenir le traitement expérimental accessible pour les patients qui le reçoivent déjà, lorsqu'il est efficace et qu'il n'existe pas d'alternative.

2.1.1.4 Le déroulement d'un essai clinique

On distingue 3 principales étapes dans le déroulement d'un essai clinique, qui sont communes aux 3 différentes phases:

- La **mise en place** de l'essai clinique est la première étape qui va permettre d'anticiper le bon déroulement de l'étude, avant l'inclusion du premier patient. Pendant cette phase, différentes activités vont être menées en parallèle par le promoteur, qui est à l'initiative de la recherche :
 - La **faisabilité** qui consiste à sélectionner les pays et les centres investigateurs qui participeront à la recherche ;
 - L'élaboration des différents **documents d'étude**, dont le protocole d'étude clinique, le consentement et la notice d'information ;
 - Les **soumissions réglementaires** auprès des pays participants (l'ANSM et le CPP en France) ;

- La préparation des **unités thérapeutiques** qui seront dispensées aux participants à l'étude ;
- La mise en place de différents **outils** qui permettront le bon déroulement de la recherche, comme par exemple le système de collecte des données de l'essai (Case Report Form ou CRF) ou le système d'attribution de traitement ;
- La **sélection et l'initiation** des centres investigateurs participant à la recherche.

Le recrutement des patients dans l'étude ne peut commencer que lorsque le promoteur a obtenu les autorisations des autorités de santé et des comités d'éthique.

- La **conduite** de l'essai clinique, est la période entre l'inclusion du premier patient dans l'étude et la sortie d'étude du dernier patient. Lors de cette étape, les participants volontaires, s'ils respectent les critères d'inclusion et d'exclusion précisés dans le protocole d'étude clinique, peuvent être inclus dans l'étude et recevoir alors le traitement expérimental. Ils seront suivis selon un calendrier d'étude précis, permettant à la fois de s'assurer de la sécurité des patients à travers différents examens et de récolter les données nécessaires à l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament à l'étude. Pendant cette phase, les données seront monitorées par le promoteur, afin de s'assurer de la sécurité des participants et de la qualité des données récoltées.
- La **clôture** de l'essai clinique est la dernière étape entre la sortie d'étude du dernier patient et la publication des résultats de l'étude. Lors de cette étape, les données récoltées pendant la conduite de l'étude vont être analysées et explicités dans le rapport d'étude.

En participant à ces recherches, les patients peuvent ainsi accéder de manière précoce aux traitements innovants et bénéficier du cadre sécurisé des essais pour être suivi et encadré dans le cadre de leur pathologie. En contrepartie, les patients doivent suivre les procédures de l'étude (calendrier de visites, examens, questionnaires) afin d'assurer une collecte de données de qualité permettant de tirer des conclusions exploitables et fiables de l'essai.

2.1.2 Etat des lieux des essais cliniques en France

La France est reconnue à l'international pour l'excellence de sa recherche clinique et de ses équipes médicales.

La 9^{ème} enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » réalisée par le LEEM a dressé un état des lieux de la recherche clinique menée en France entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2017 (40) :

- En 2017, 7 964 essais cliniques ont été initiés dans le monde (dont 38% impliquait des industriels), prévoyant d'inclure 1 900 000 patients. La France a participé à **555 nouveaux essais en 2017**, dont 66% impliquaient des industriels.
- En termes de participation aux essais cliniques industriels initiés dans le monde entre 2015 et 2017, la France s'est positionnée au **4^{ème} rang européen** après l'Allemagne, le Royaume Uni et l'Espagne (*Figure 6* ci-dessous). Cependant, on constate que la participation de la France à ces essais a diminué entre 2015 et 2017.

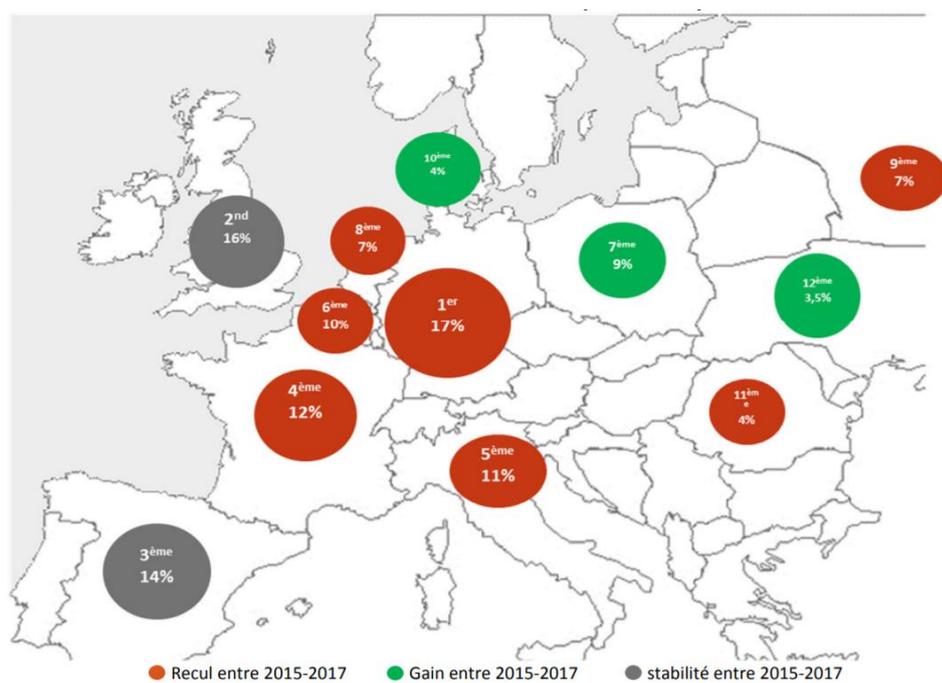


FIGURE 6 : PARTICIPATION DES PAYS EUROPEENS AUX ESSAIS INDUSTRIELS INITIES DANS LE MONDE ENTRE 2015 ET 2017 (N=8 390) (40)

- Enfin, comme illustré dans la *Figure 7* suivante, la participation de la France aux essais cliniques industriels est particulièrement limitée dans les essais de phase I et II. Elle est cependant bien plus importante dans les **essais cliniques industriels de phase III**, en participant à près d'un quart des essais de phase III internationaux.

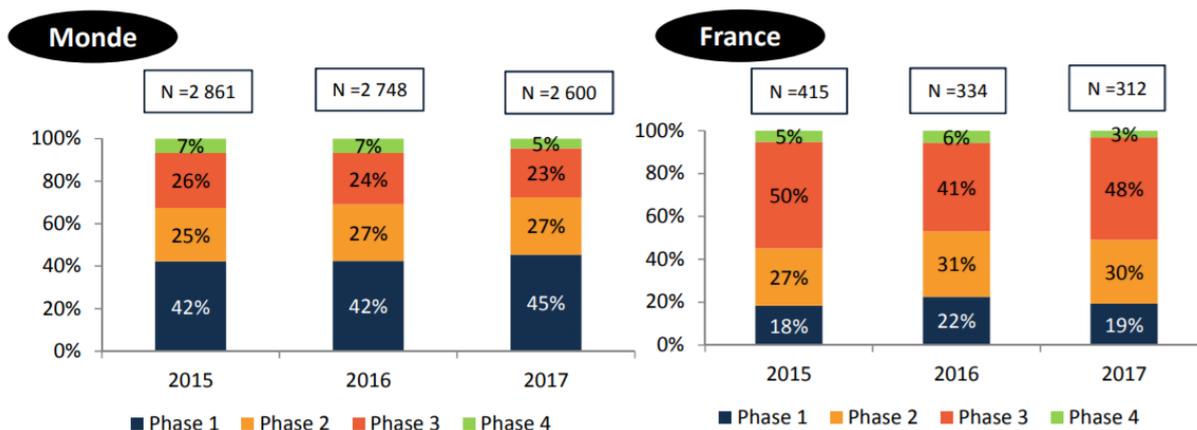


FIGURE 7 : EVOLUTION DE LA REPARTITION DU NOMBRE D'ESSAIS INDUSTRIELS EN FONCTION DES PHASES ENTRE 2015 ET 2017, DANS LE MONDE ET EN FRANCE (40)

2.1.3 Limites des essais cliniques dans l'accès des patients au médicament innovant en France

Cependant nous pouvons mettre en évidence plusieurs freins pouvant compromettre l'accès précoce des volontaires aux médicaments innovants dans le cadre des essais cliniques.

Tout d'abord, **les délais des procédures administratives d'autorisation des essais cliniques restent trop longs**. Comme illustré sur *Figure 8* suivante, on constate que le délai entre la 1^{ère} demande d'autorisation et l'inclusion du 1^{er} patient est de près de 7 mois.

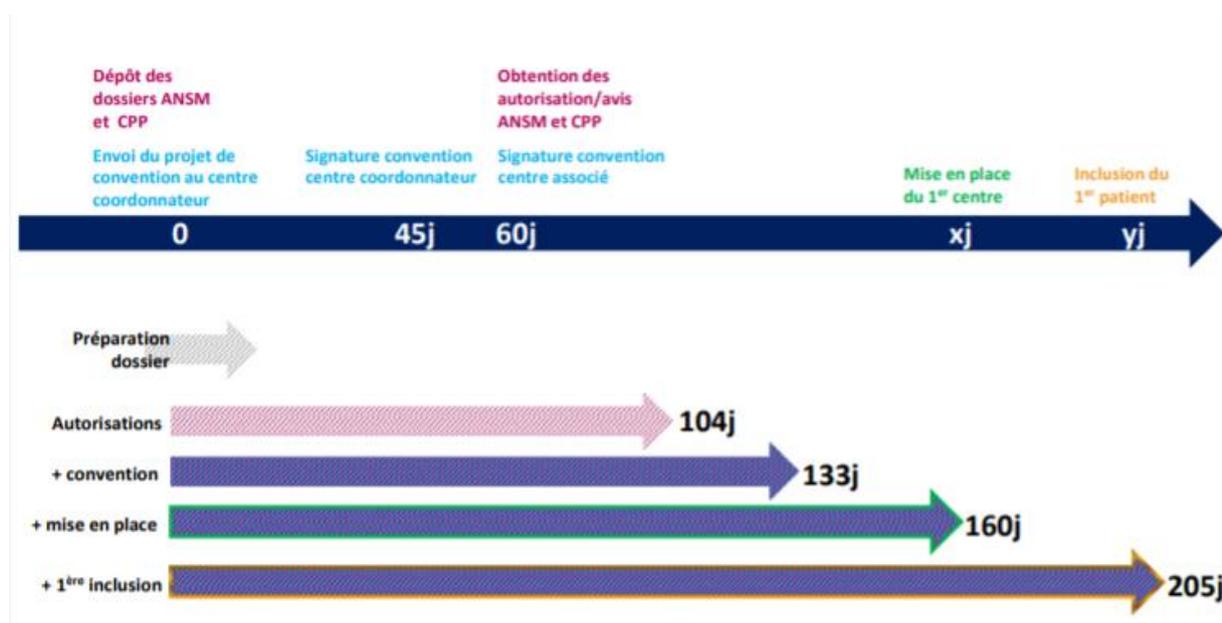


FIGURE 8 : DELAIS MEDIANS ENTRE LA PREMIERE DEMANDE D'AUTORISATION ET L'INCLUSION DU 1ER PATIENT EN FRANCE (40)

Ces délais sont principalement dus :

- **Aux délais d'obtentions de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis des CPP** qui ont augmenté depuis 2010. Leurs évolutions sont illustrées dans les *Figure 9* et *Figure 10* suivantes.

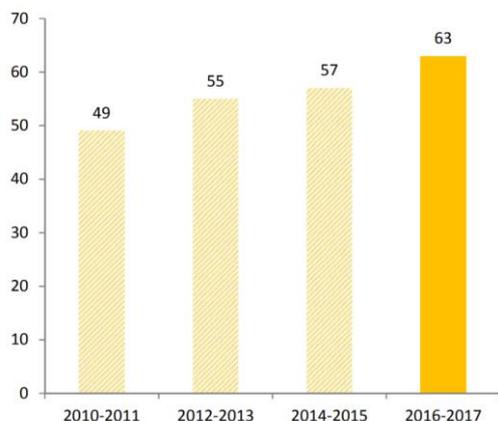


FIGURE 9 : EVOLUTION DU DELAI MEDIAN ENTRE LA SOUMISSION ET L'AUTORISATION DE L'ANSM (EN JOURS) (40)

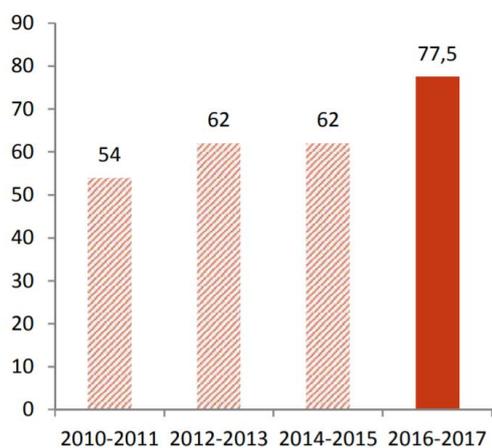


FIGURE 10 : EVOLUTION DU DELAI MEDIAN ENTRE LA SOUMISSION ET L'AVIS DES CPP (EN JOURS) (40)

Cependant, grâce à la **phase pilote** en France du Règlement Européen, le délai entre la 1^{ère} demande d'autorisation et l'inclusion du 1^{er} patient s'est réduit à 6 mois. Cette phase pilote, mise en place en septembre 2015, permet de simuler la mise en place d'une évaluation rapide des demandes d'autorisation d'essais cliniques prévue par le nouveau Règlement Européen, tout en respectant la réglementation actuelle. Cette phase pilote prévoit notamment un calendrier précis du processus d'évaluation des demandes d'autorisations d'essais cliniques (d'une durée de 36 à 60 jours), avec des jalons fixés expérimentalement pour les CPP et l'ANSM.

De plus, depuis octobre 2018, l'ANSM a mis des dispositifs accélérés d'autorisation d'essais cliniques (**Fast Track**) en phase de test (41). Ces dispositifs permettent de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments, permettant ainsi un accès plus rapide aux patients à des traitements innovants. On distingue 2 dispositifs :

- **Fast Track 1** qui renforce l'accès à l'innovation ; le délai maximum est alors de 40 jours pour les essais de nouveau médicament et de 110 jours pour les essais de nouveau médicament de thérapie innovante. Ce dispositif est accessible pour les essais précoces (ne portant pas sur le volontaire sain), en onco pédiatrie et hémato pédiatrie ou dans les maladies rares.
 - **Fast Track 2** qui soutient le développement ; le délai maximum est de 25 jours pour les essais avec un médicament connu et de 60 jours pour les essais de médicaments de thérapie innovante connu. Ce dispositif concerne donc les essais de molécules déjà évaluées en France et dans la même indication que l'essai concerné.
- **Aux délais de contractualisation avec les centres** (40), qui restent souvent hors délais réglementaires. Chaque essai clinique à promotion industrielle doit faire l'objet d'une convention entre le promoteur de l'essai et l'établissement de santé où il sera réalisé. Avec le dispositif de la convention unique, applicable depuis novembre 2016, le délai réglementaire de mise en place et de signature du contrat est de 60 jours, en comptant 45 jours pour le centre coordinateur et 15 jours pour les centres associés. Cependant, selon la 9^{ème} enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » réalisée par le LEEM, le délai médian de signature de la convention « centre coordonnateur » était de 73 jours et le délai médian de signature de la convention « centre associé » était de 51 jours entre 2016 et 2017.
 - De plus, la **désignation des CPP par tirage au sort**, depuis la loi Jardé, tendait à accroître des difficultés déjà connues auparavant par les CPP et à augmenter les délais d'évaluation des CPP (42). En effet, cette nouvelle procédure implique que tous les CPP soient capables d'expertiser l'ensemble des projets de recherche, toute pathologie confondue. Or, on constate un **manque d'expertise** pour les essais complexes, en particuliers en oncologie, une **hétérogénéité des pratiques** entre les différents CPP et des **dysfonctionnements administratifs** réduisant leur disponibilité, qui peuvent alors

entraîner des retards dans les procédures d'autorisation d'essais cliniques. Fin 2018, la commission des affaires sociales a alors adopté la proposition de loi relative à la désignation aléatoire des CPP, afin qu'elle tienne compte de leur disponibilité et de leur compétence dans le domaine concerné.

Malgré ces limites, les essais cliniques permettent d'offrir un accès précoce à de nombreux patients aux traitements innovants.

2.2 ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation)

La France, pionnière en Europe, a mis en place au début des années 1990 un nouveau **dispositif dérogatoire d'accès précoce aux médicaments innovants** : les ATU.

2.2.1 Définition du dispositif d'ATU

Cet outil permet aux patients atteints de **maladies graves ou rares** d'accéder à des médicaments considérés comme innovants, avant qu'ils obtiennent leur AMM en France, c'est à dire plusieurs mois ou années avant que qu'ils ne soient accessibles via la voie de droit commun.

Ce dispositif, qui se situe entre les essais cliniques et la commercialisation, consiste à autoriser d'utiliser, à titre exceptionnel, pour une durée limitée renouvelable, certains médicaments toujours en phase de développement, destinés à traiter des maladies graves ou rares, lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Les ATU sont réglementées par le CSP ; selon l'article L. 5121-12, elles doivent faire l'objet d'une demande à l'**ANSM** qui ne peut la délivrer que dans les conditions suivantes :

- Le patient doit être informé du caractère exceptionnel et critique de cette prescription ;
- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- Le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique ;
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Il est important de préciser que les ATU ne peuvent se substituer aux essais cliniques, qui doivent toujours être privilégiés. Les ATU ne peuvent pas freiner la mise en œuvre ou la conduite d'essais cliniques, qui permettront d'apporter les réponses indispensables concernant le rapport bénéfice/risque du médicament.

De plus, l'ATU n'est pas non plus un moyen de poursuivre le traitement initié dans le cadre d'un essai clinique. Dans ce cas, l'essai clinique doit être prolongé dans le cadre d'un amendement au protocole ou de la mise en place d'un essai de poursuite de traitement.

Le circuit de distribution des médicaments sous ATU est dérogatoire. En raison de leur statut sans AMM, les médicaments bénéficiant d'une ATU ne sont pas disponibles en pharmacie d'officine. Ils ne peuvent être prescrits que par des médecins hospitaliers et dispensés par des PUI. On distingue 2 types d'ATU : les ATU de cohorte (ATUc) et les ATU nominatives (ATUn) (43).

2.2.1.1 Les ATU de cohorte (ATUc)

Les **ATUc** sont délivrées pour un groupe ou sous-groupe de patients, qui seront traités et surveillés dans le cadre d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations. Une ATUc est délivrée par l'ANSM pour une durée d'un an et est renouvelable sur demande. Elles concernent des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées. L'industriel qui sollicite une ATUc a l'obligation de présenter une demande d'AMM dans un délai maximal d'un an à compter de la date d'octroi de l'ATU. Ainsi, la demande d'ATUc peut être déposée soit simultanément avec la demande d'AMM ou bien en amont de la demande d'AMM sous réserve d'un engagement à un dépôt ultérieur.

Le **PUT** est défini entre l'industriel et l'ANSM. Il fixe les modalités de suivi des patients traités, le recueil des données (efficacité, effets indésirables, conditions réelles d'utilisation) et les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament. Une note d'information, disponible dans le PUT, est remise au patient en supplément des explications orales du prescripteur. Celui-ci doit s'assurer d'informer de l'absence d'alternative thérapeutique, des modalités de mise à disposition exceptionnelle du médicament, des caractéristiques du médicament (bénéfices, risques, contraintes), des modalités de surveillance selon le PUT, des modalités de signalement des effets indésirables.

Les ATUc en France correspondent à « **l'usage compassionnel** » en Europe. En effet, l'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 du 31 mars 2004 (44) a prévu la possibilité, pour les Etats Membres, de rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave ou d'une maladie mettant la vie en danger, dans le cas où ces patients ne peuvent pas être traités par un médicament autorisé. Ce médicament doit relever de la procédure centralisée d'AMM, et avoir fait l'objet soit d'une demande d'AMM auprès de l'EMA, soit être en cours d'essais cliniques. Ce règlement prévoit que les Etats Membres notifient leur projet de mise en place d'un programme à usage compassionnel à l'EMA. Le CHMP peut émettre un avis sur la population cible et les conditions d'utilisation et de distribution du médicament. Cependant, la mise en application d'un programme d'usage compassionnel reste de la compétence des Etats Membres. L'avis du CHMP est requis soit lorsqu'un Etat Membre le demande ou soit lorsque deux Etats Membres notifient un projet commun d'usage compassionnel pour un même médicament. Ce règlement ne couvre pas l'usage compassionnel à titre individuel (ATUn en France).

2.2.1.2 *Les ATU nominatives (ATUn)*

Les **ATUn** sont délivrées pour un seul patient nommément désigné qui ne peut pas participer à un essai clinique. La durée d'un ATUn correspond à la durée du traitement et ne peut dépasser un an. Elles concernent des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont présumées favorables pour ces patients au vue des données disponibles.

L'ATUn ne peut être délivrée par l'ANSM que dans le cas où une demande d'ATUc ou d'AMM a été effectuée, ou si un essai clinique est en cours. Cependant, à titre dérogatoire, l'ATUn peut être délivrée si l'une des hypothèses suivantes :

- en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ;
- une demande d'ATUc ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée dans l'indication thérapeutique sollicitée mais qu'il existe un bénéfice individuel pour le patient pour lequel l'ATUn est demandée ; dans ce cas, le prescripteur et le patient sont informés des motifs du refus.

Ainsi, les ATUn sont sollicitées par le médecin prescripteur du patient dès que le médicament innovant est susceptible de bénéficier au patient.

Le médecin prescripteur doit justifier qu'il a fourni au patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance) une information adaptée sur l'absence d'alternative thérapeutique, les modalités de mise à disposition exceptionnelle, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice potentiel du médicament.

Un médicament en ATUn peut également être subordonné à un PUT. Dans ce cas, le médecin doit remettre la note d'information au patient.

L'ANSM a mis en place de nouvelles modalités de traitement des ATUn, qui sont applicables depuis le 17 septembre 2018 :

- La création d'un **référentiel** des ATUn et de leurs **critères d'octroi** qui liste les médicaments disponibles en ATUn.
- **L'engagement du prescripteur** vis-à-vis des critères établis :
 - Si le médicament figure sur le référentiel et que la situation clinique du patient correspond aux critères d'octroi, le prescripteur doit seulement attester que la situation de son patient est conforme aux critères d'octroi. Cependant, si tous les critères d'octroi ne sont pas réunis, il doit justifier sa demande.
 - Si le médicament ne figure pas sur le référentiel, il doit également justifier sa demande.

Les bonnes pratiques de demandes d'ATUn sont illustrées dans la *Figure 11* suivante.

- La création d'un **nouveau formulaire** et d'un **guichet unique**, qui permet de centraliser le traitement des demandes d'ATUn afin d'assurer une prise en charge plus rapide des patients susceptibles de bénéficier des médicaments innovants.
- Depuis mars 2019, un **système de téléservice, e-SATURNE**, a également été mis en place par l'ANSM pour traiter les ATUn. Cette application est disponible à tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, internes en médecine). En remplaçant la communication par fax, elle permet de garantir un accès rapide et équitable à l'innovation pour les patients.

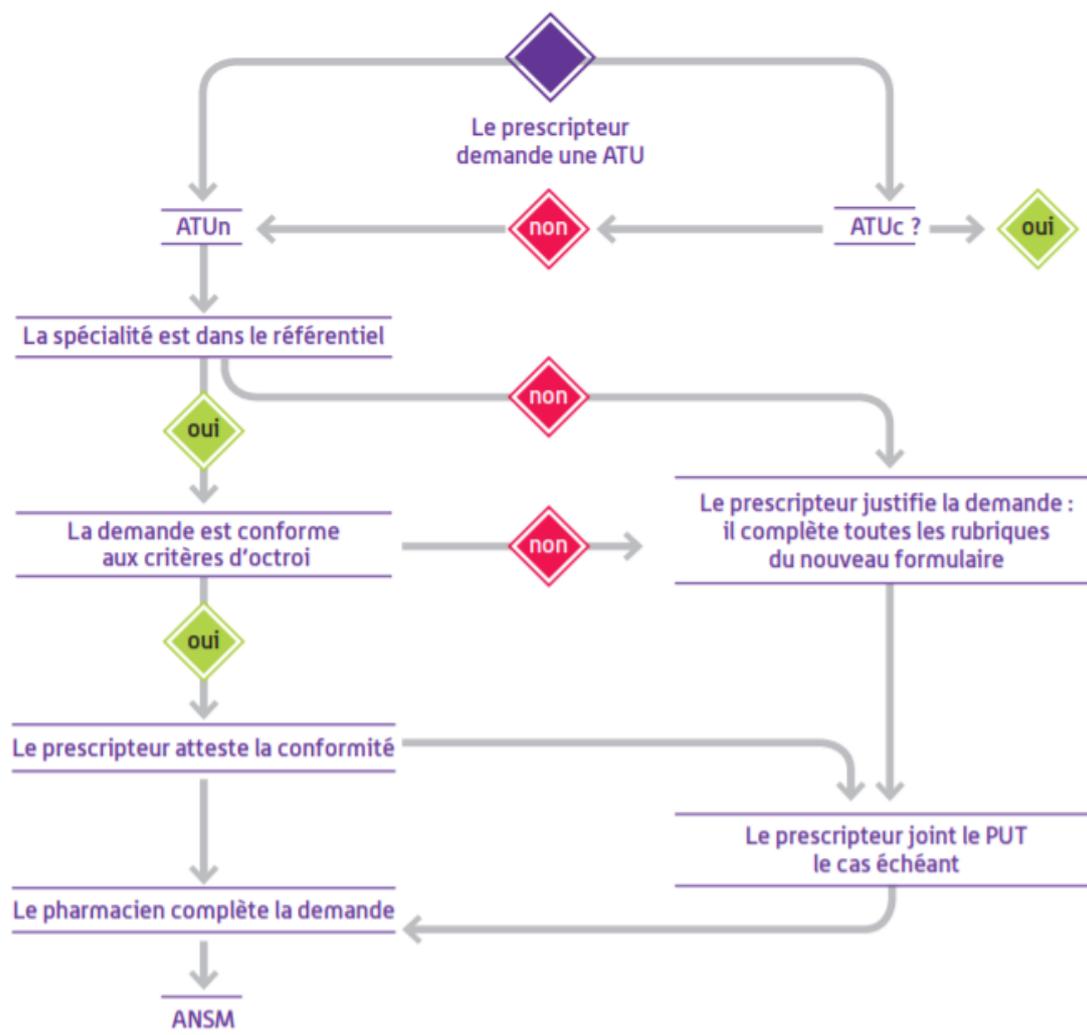


FIGURE 11 : BONNES PRATIQUES DE DEMANDES D'ATUn (45)

2.2.1.3 Les post ATU

Les ATU prennent généralement fin au moment de l'obtention de l'AMM. Cependant, le médicament ne sera accessible au patient qu'après la procédure d'évaluation par la HAS et la fixation du prix. Ainsi, pour couvrir ce délai, non négligeable comme explicité dans la première partie, une phase de « post ATU » prend le relais, afin de permettre aux patients de bénéficier du traitement **jusqu'à sa commercialisation effective** et d'éviter toute rupture de prise en charge. La prise en charge du médicament est alors garantie pour les patients dont le traitement a été initié sous le régime de l'ATU, sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable lors de l'AMM ou quand une alternative thérapeutique est disponible.

La place des ATU et des post ATU dans le circuit du médicament est illustrée dans la Figure 12 suivante.

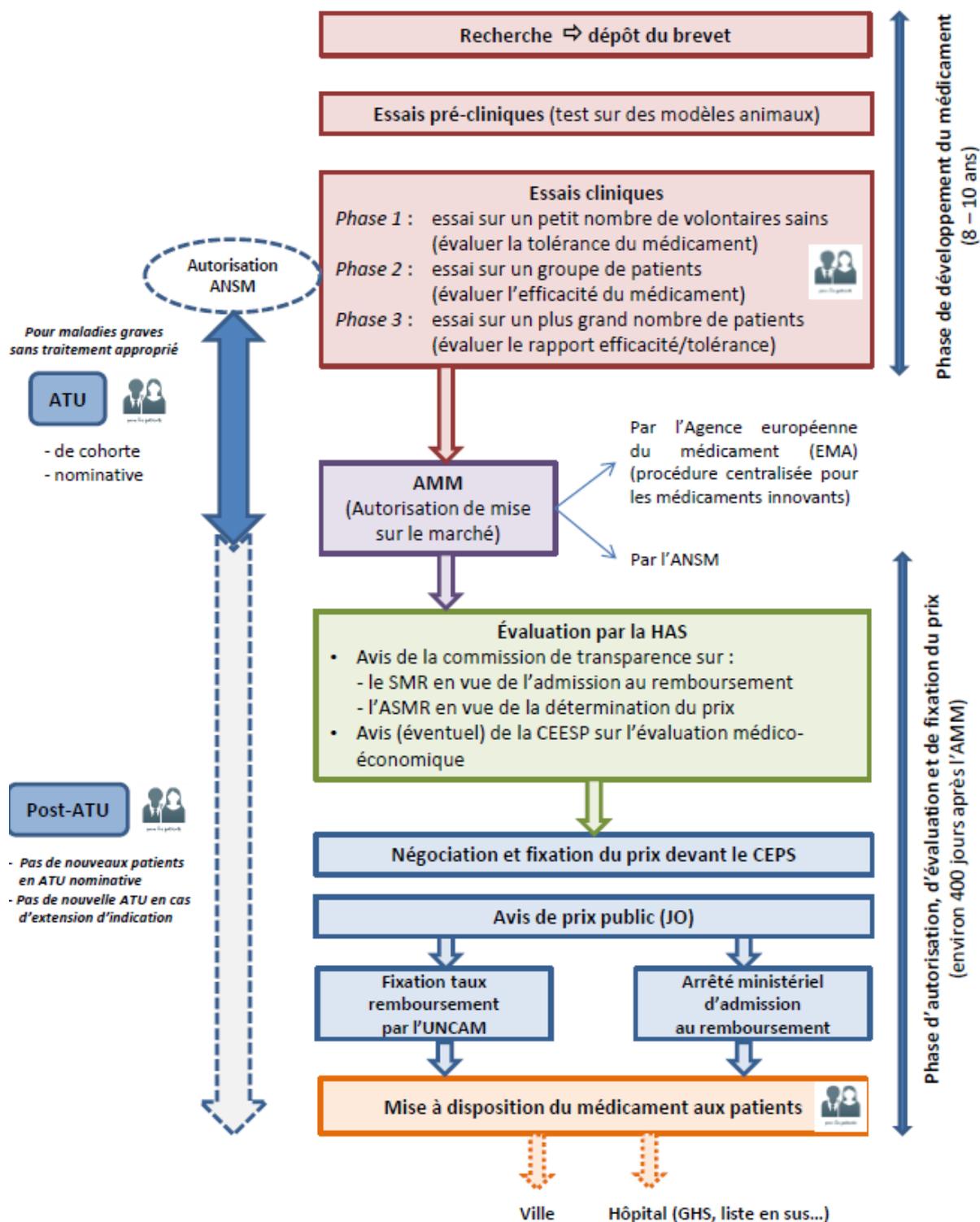


FIGURE 12 : PLACE DES ATU ET POST ATU DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT (21)

2.2.2 Etat des lieux des ATU en France

La mise en place des ATU en France a permis un accès étendu et précoce de nombreux patients en impasse thérapeutique aux médicaments innovants, ce qui représente un gain de chance considérable pour ces patients. Son intérêt est d'autant plus important qu'il permet de passer outre les lenteurs d'accès au marché des médicaments par la voie de droit commun.

En 2017, l'ANSM a délivré 23 000 ATUn, correspondant à plus de 16 600 patients traités. On constate, dans le Tableau 2 ci-dessous, que le nombre de patients inclus dans le cadre des ATUn était stable au cours des dernières années, puis a diminué en 2017.

Bilan des ATU nominatives	2013	2014	2015	2016	2017
Octrois d'ATUn	27 550	25 521	24 791	27 095	22 295
Médicaments mis à disposition par an	241	208	219	205	253
Patients inclus	19 982 dont 12 713 en initiation de traitement	18 831 dont 12 822 en initiation de traitement	17 829 dont 12 175 en initiation de traitement	19 625 dont 14 029 en initiation de traitement	16 621 dont 11 390 en initiation de traitement

TABLEAU 2 : BILAN DES ATU NOMINATIVES ENTRE 2013 ET 2017 (46)

Concernant les ATUc, en 2017, l'ANSM en a accordé 13, correspondant à 8 250 patients traités, comme spécifié dans le Tableau 3 ci-dessous.

Bilan des ATU de cohorte	2013	2014	2015	2016	2017
Octrois d'ATUc	9	33	22	23	13
Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM	7	26	25	25	13
Patients inclus	6 136	12 111	10 216	11 909	8 250

TABLEAU 3 : BILAN DES ATU DE COHORTE ENTRE 2014 ET 2017 (46)

Parmi les 13 spécialités pharmaceutiques autorisées dans le cadre d'ATUc, listées dans le Tableau 4 suivant, 3 étaient des spécialités dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie (46).

Spécialité	Substance active
Avelumab 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Avelumab
Brineura 150mg, solution pour perfusion	Cerliponase alpha
Dupixent 300mg, solution injectable en seringue préremplie	Dupilumab
Elmiron 100mg, gélule	Pentosane polysulfate sodique
Inotuzumab ozogamicin 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Inotuzumab ozogamicin
Natriumthiosulfat 10%, solution pour perfusion Natriumthiosulfat 25%, solution pour perfusion	Natrium thiosulfate
Niraparib tesaro 100mg, gélule	Niraparib
Nusinersen 2,4 mg/mL, solution injectable	Nusinersen
Ocrelizumab 300mg, solution à diluer pour perfusion	Ocrelizumab
Petinimid 250mg, capsule molle	Petinimid
Prohippur 750 mg/g, granulés	Benzoate de sodium
Ursofalk 250 mg/5 mL, suspension buvable	Acide ursodeoxycholique

TABLEAU 4 : SPECIALITES PHARMACEUTIQUES FAISANT L'OBJET D'UNE ATU DE COHORTE OCTROYEE EN 2017 (46)

2.2.3 Les ATU face à de nouveaux challenges

Cependant, depuis quelques années, le dispositif des ATU doit faire face à de nouveaux challenges qui peuvent limiter l'accès des patients au médicament innovant via le dispositif d'ATU (21) :

- **Un dispositif de plus en plus coûteux :**

Le dispositif des ATU est maintenant destiné à de grand volumes de patients. De plus, la nature des médicaments inclus dans le dispositif des ATUc a évolué et vise aujourd'hui principalement les médicaments anticancéreux, dont des innovations de rupture particulièrement onéreuses.

Ainsi, sachant que les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont pris en charge par l'Assurance Maladie (sur la base d'un prix libre fixé par les laboratoires), on constate que le coût des ATU pour l'Assurance Maladie a atteint deux pics successifs à un milliard d'euros par an en 2014 et 2016, alors qu'il plafonnait à 110 millions d'euros annuels jusqu'en 2013 :

- Un premier pic en 2014, avec l'arrivée des nouveaux traitements contre l'hépatite C, antiviraux à action directe.
- Un deuxième pic en 2016, avec l'arrivée des anti-PD1, nouveaux anticancéreux dont OPDIVO® et KEYTRUDA®.

Ainsi, l'impact budgétaire prévisible avec l'arrivée des innovations en cancérologie pourrait remettre en cause la capacité de l'Assurance Maladie à maintenir un accès à l'innovation pour tous les patients via ce dispositif.

- **Les restrictions de l'entrée dans le régime post ATU :**

Lorsque l'AMM est obtenue, l'initiation des médicaments ayant fait l'objet d'une ATUc est remboursée si le traitement est initié dans les indications de l'ATUc, à condition qu'elles soient mentionnées dans l'AMM ou dans une extension d'AMM en cours d'évaluation. L'initiation est également possible même si les indications n'ont pas fait l'objet d'ATUc, dès lors que les indications sont mentionnées dans l'AMM.

Cependant, en post AMM, l'initiation des médicaments ayant fait l'objet d'ATUn n'est pas prise en charge par l'Assurance Maladie.

Alors que les délais de la procédure d'accès au marché de droit commun après l'octroi de l'AMM restent considérables, ces restrictions d'entrée dans le régime post ATU retarde l'accès de patients atteints de maladies graves ou rares à des traitements appropriés et crée une certaine inégalité entre patients.

Ces restrictions d'entrée sont illustrées dans la *Figure 13* suivante.

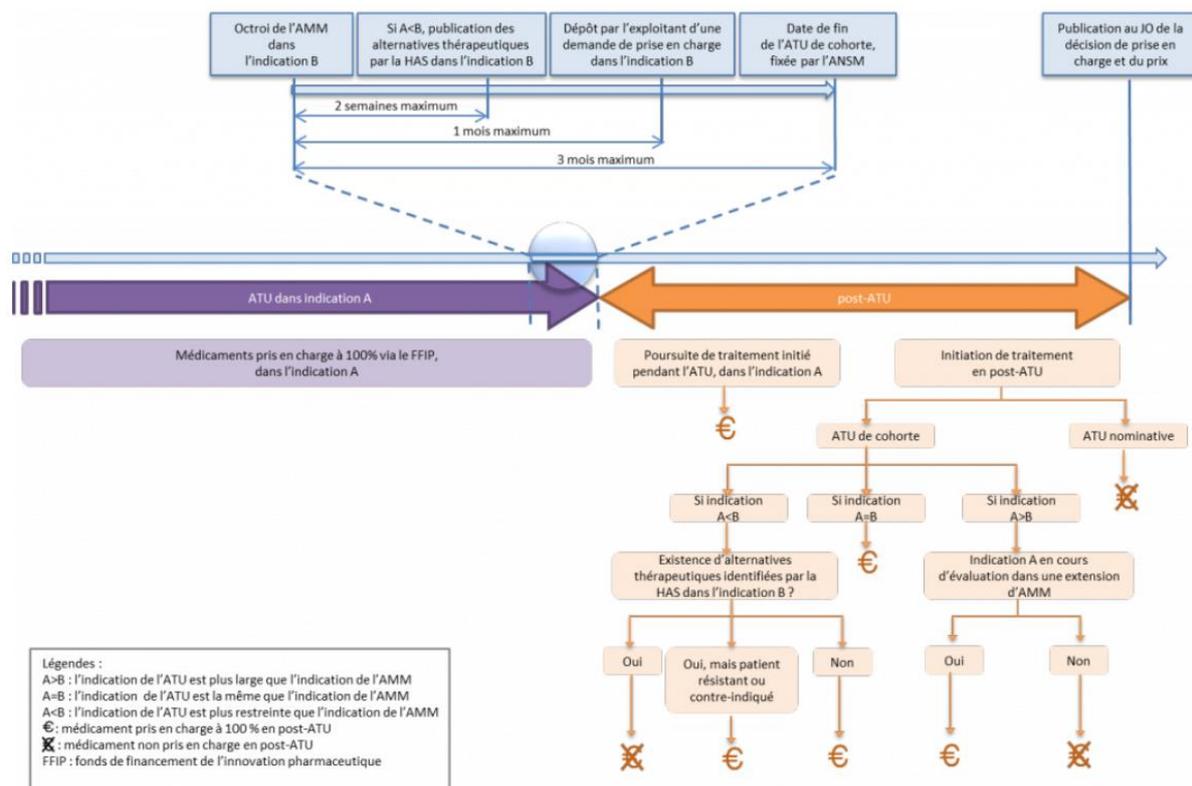


FIGURE 13 : MODALITES DE FINANCEMENT DES SPECIALITES BENEFICIANT DU DISPOSITIF ATU ET POST ATU (47)

- **Les extensions d'indication :**

La principale limite des ATU concernait les extensions d'indication des médicaments bénéficiant ou ayant bénéficié d'une ATU. En effet, en amont de l'AMM, les ATU pouvaient être autorisées dans une ou plusieurs indications et un élargissement à une nouvelle indication pouvait être autorisé par l'ANSM. Cependant, en aval de l'AMM, le périmètre de l'ATU se restreignait au médicament dans les indications ayant fait l'objet de la demande d'AMM. Toute extension d'indication devenait alors impossible.

Avec l'arrivée du nouveau mode d'action des nouveaux médicaments en oncologie, les immunothérapies spécifiques, cette limite entraînait d'importantes pertes de chances pour les patients. En effet, l'immunothérapie spécifique vise à renforcer le système immunitaire du patient en agissant sur des récepteurs qui peuvent être présents dans des organes différents. Ainsi, ces nouveaux médicaments peuvent être efficaces de façon transversale, contre plusieurs types de cancers différents, à l'opposé des chimiothérapies actuelles qui visaient principalement un organe particulier.

Ce nouveau mode d'action a par exemple permis de développer des indications parallèles ou successives (mélanome de stade IV, cancer du poumon, lymphomes de Hodgkin, cancers de la vessie, du rein, de la tête, du cou) pour les anticorps anti-PD1 et anti-PDL1. Ainsi, l'impossibilité d'étendre les extensions pour les immunothérapies sous ATU diminuait considérablement les chances de traitement pour les patients.

Mais, depuis le 1^{er} mars 2019, il est autorisé qu'une ATU puisse être délivrée pour des extensions d'indications. Ce nouveau dispositif d'accès et de prise en charge anticipée prévu dans la dernière LFSS pour 2019 (article 65) permet la mise à disposition de médicaments dans une indication différente de celle pour laquelle ces derniers disposent déjà d'une AMM.

La première ATUc d'extension d'indication a été octroyée pour Lynparza (olaparib), une thérapie ciblée dans le cancer de l'ovaire. Aujourd'hui, Lynparza détient une AMM aux Etats Unis dans la même indication que celle couverte par cette ATUc. En Europe, une demande d'extension d'AMM est en cours d'instruction. Dans l'attente de la disponibilité de ce médicament en France quand l'extension d'AMM sera octroyée, des patientes pourront accéder à ce traitement grâce à cette ATUc qui sera pris en charge par la Sécurité Sociale (48).

Le dispositif d'ATU, malgré certaines limites, permet un accès large et rapide à de nombreux patients atteints de maladies graves, sans alternatives thérapeutiques, et a su s'adapter à l'arrivée des innovations.

2.3 RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation)

2.3.1 La prescription hors AMM

Une prescription d'un médicament dans le cadre de l'AMM, c'est-à-dire respectant les critères de prescription contenues dans le RCP, constitue une garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité pour le prescripteur et pour le patient. Cependant, on constate, sur le terrain, que certains médicaments sont prescrits en dehors de l'AMM pour répondre à un besoin de santé publique non couvert ou pour assurer l'accès d'un médicament à un sous-groupe de patients peu étudiés ou non ciblés dans le dossier d'AMM.

La prescription hors AMM est une prescription effectuée en dehors du cadre du RCP du médicament, qui peut concerner notamment l'indication, les caractéristiques des patients, la voie d'administration, les modalités d'administration, la posologie, la durée du traitement.

Les raisons des prescriptions hors AMM sont multiples.

- **Lenteur ou absence des mises à jour de l'AMM** : Même si les données de sécurité sont régulièrement mises à jour post AMM, ce n'est pas toujours le cas des rubriques de l'AMM. Les demandes de modifications d'AMM sont longues et coûteuses, et dépendent de la démarche volontaire des industriels, et notamment des parts de marché.
- **Le caractère restrictif de l'AMM** : La rigueur des essais cliniques et leurs limitations éthiques peuvent limiter l'extrapolation de l'AMM à la population d'étude. En effet, les critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques sont stricts et ne permettent pas toujours d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament chez des populations particulières (gériatrie, pédiatrie, femmes enceintes par exemple).
- **Absence d'alternative thérapeutique** : Les professionnels de santé sont amenés à prescrire des médicaments hors AMM en cas d'échecs thérapeutiques ou de besoins de santé urgent.

En France, la prescription hors AMM est légale mais de plus en plus encadrée, notamment depuis l'affaire du Médiator (un antidiabétique, prescrit comme anorexigène hors AMM, qui a été retiré du marché en raison du risque conséquent de valvulopathie) et la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. En effet, l'utilisation d'un médicament hors AMM peut exposer les patients à un rapport bénéfice/risque mal établi, voire défavorable en cas de bénéfices inconnus ou non évalués.

2.3.2 Définition du dispositif de RTU

La loi du 29 décembre 2011 a ainsi introduit la possibilité d'encadrer et de sécuriser les prescriptions de médicaments non conformes aux indications ou conditions d'utilisation définies dans l'AMM, par des RTU.

Ainsi, les conditions dans lesquelles un professionnel de santé peut prescrire en dehors du cadre réglementaire sont précisées dans le CSP :

- Selon l'article 4127-8 du CSP: « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. » (49).

- L'article L. 5121-12-1 du CSP précise qu' « une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'une spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU » sous réserve (50) :
 - Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une RTU et que « le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient » ;
 - « Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. ».

Afin d'assurer une équité d'accès, c'est l'ANSM qui est chargé d'élaborer des RTU pour des médicaments disposant déjà d'une AMM et qui sont prescrits en dehors de son cadre.

Le besoin d'une RTU peut être identifié par 2 moyens :

- Grâce à ses missions de surveillance et de bon usage du médicament, l'ANSM peut identifier des prescriptions non conformes à l'AMM. Elle peut alors s'auto saisir pour élaborer une RTU.
- Un tiers peut également signaler toute prescription hors AMM s'il estime qu'elle pourrait donner lieu à une RTU (ministère de la santé, ministère chargé de la Sécurité Sociale, la HAS, l'UNCAM, l'INCa, les centres de référence en charge des maladies rares, les associations agréées de patients).

Dans tous les cas, l'initiative d'engager la procédure d'élaboration d'une RTU relève de la compétence unique de l'ANSM.

Les besoins d'extension d'AMM étant théoriquement nombreux, une RTU peut être élaborée par l'ANSM sous réserve des conditions suivantes (51) :

- Existence d'un besoin thérapeutique non couvert ;
- Présomption favorable du rapport bénéfice/risque du médicament, à partir de données d'efficacité et de tolérance scientifiques publiées.

Les critères pris en compte par l'ANSM lors de l'élaboration des RTU sont la qualité des preuves scientifiques, le caractère innovant et le profil de sécurité du médicament, le pronostic et la fréquence de la maladie et l'existence d'un essai clinique en cours ou programmé dans l'indication.

L'ANSM, sur la base des données dont elle dispose et de celles transmises par le laboratoire et les centres de références, va évaluer le **rapport bénéfice/risque présumé** du médicament dans sa nouvelle indication. Si l'évaluation présume que le rapport bénéfice/risque et que les effets indésirables sont favorables, l'ANSM peut élaborer le projet de RTU. Le projet de RTU est alors diffusé au ministre de la santé, à la HAS, à l'UNCAM et au CEPS, et est rendu public sur le site de l'ANSM. Les prescripteurs peuvent alors prescrire le médicament en dehors du cadre de l'AMM, mais dans le cadre d'une RTU. Une RTU est, comme son nom l'indique, temporaire et est accordée pour une durée de 3 ans, renouvelable.

La mise en place du dispositif des RTU a ainsi permis de sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits hors AMM mais également d'améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée, notamment grâce à la mise en place d'un suivi organisé des patients inclus. En effet, les patients traités dans le cadre d'une RTU sont suivis dans le cadre d'un PUT. Le **PUT** est un protocole qui définit les modalités de recueil des données et de suivi des patients. Le suivi doit comporter au moins un critère d'évaluation du bénéfice thérapeutique du médicament, le recueil des effets indésirables et des données relatives aux conditions réelles d'utilisation. Cependant, il faut à nouveau préciser que l'utilisation des médicaments dans le cadre d'une RTU ne peut pas se substituer aux essais cliniques. Le PUT a pour objectif d'assurer la sécurité des patients inclus, de garantir que le rapport bénéfice/risque reste favorable et d'inciter le laboratoire à engager des essais cliniques en vue de l'extension de l'AMM.

Les **responsabilités du prescripteur** sont d'informer le patient que la prescription du médicament n'est pas conforme à son AMM, de l'existence d'une RTU, de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques, des contraintes et des bénéfices potentiels apportés par le médicament. Il doit apposer sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU ». Le prescripteur a également l'obligation de collecter et de transmettre les données de suivi des patients inclus au laboratoire, selon les modalités du PUT.

Les **obligations de l'industriel** sont de mettre en place, à ses frais, un suivi de l'efficacité et de sécurité des patients inclus pour permettre à l'ANSM de modifier la présomption du rapport bénéfice/risque sur lequel la RTU est basée, et de la suspendre ou la retirer au besoin.

2.3.3 Etat des lieux des RTU en France

Depuis la mise en place de ce dispositif, seulement une vingtaine de RTU ont été élaborées par l'ANSM, dont 4 ont été arrêtées du fait de l'octroi d'AMM. Nous pouvons citer par exemples :

- La **RTU Baclofène** (myorelaxant d'action centrale) dans le traitement de l'alcoolodépendance, a débutée en mars 2014 et renouvelée jusqu'à septembre 2019.
- La **RTU AVASTIN®** (anticorps monoclonal humanisé recombinant indiqué dans le traitement de plusieurs types de cancers) dans le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age dans sa forme néovasculaire, a débutée en juin 2015 et renouvelée jusqu'à septembre 2021.
- La **RTU TRUVADA®** (antiviral indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1) dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les patients à haut risque. Cette RTU a débutée en janvier 2016 et qui est maintenant terminée depuis février 2017, suite à l'extension de l'AMM avec la nouvelle indication.

Cependant, le volume des prescriptions hors AMM et hors RTU reste important. On estime à environ 20% le pourcentage moyen de prescriptions hors AMM. Et ce pourcentage est plus élevé dans certaines pathologies ou situations cliniques, comme en pédiatrie où 81% des médecins reconnaissent prescrire hors AMM (52).

2.3.4 Limites des RTU

Nous pouvons constater que le dispositif de RTU rencontre quelques limites.

Les équipes hospitalières et la HAS soulèvent que le dispositif est sous-exploité alors qu'il permettrait de répondre à d'importants besoins. Il est en effet perçu comme un dispositif particulièrement **lourd et rigide** tant dans sa mise en place que par son fonctionnement.

De plus, le **coût des médicaments bénéficiant d'une RTU** peut être pris en charge par l'Assurance Maladie, à condition que la HAS recommande ou rende un avis favorable à la prise en charge. La prise en charge ou le remboursement sont décidés par arrêté des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale. Cependant, cette dernière étape peut retarder la mise à disposition de ces traitements aux patients. C'est le cas du **tafamidis (VYNDAQEL®)**, un médicament indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique, qui a obtenu une RTU le 29 novembre 2018

dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyréline (53). La recommandation de la HAS a été obtenue le 19 décembre 2019, mais l'arrêté de prise en charge n'était toujours pas publié en juin 2019. En attendant la publication de l'arrêté, de nombreux patients sont en attente de traitement.

Malgré ces limites, le système des RTU permet de sécuriser certaines pratiques de prescription constatées sur le terrain et d'assurer l'accès à un traitement dans une indication n'ayant pas encore d'AMM. Ainsi, on peut considérer ce dispositif comme une voie possible d'accès à l'innovation.

Le choix de la voie de mise à disposition des médicaments innovants ne bénéficiant pas d'AMM dépend du niveau d'informations disponibles sur le médicament. De manière générale, et principalement à un stade précoce du développement du médicament, les essais cliniques doivent toujours être privilégiés.

Ces différentes voies d'accès précoce au médicament innovant permettent à la fois de répondre à des besoins non couverts par les médicaments disponibles via la voie de droit commun et de faire bénéficier aux patients du meilleur traitement en fonction des données acquises de la science, tout en restant dans un cadre réglementé et sécurisé. Bien que l'AMM soit la voie garante de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament, ces voies d'accès précoce permettent de pallier les limites de la voie de droit commun qui freinent l'accès des patients à l'innovation. Et elles sont d'autant plus importantes dans ce contexte d'innovation dynamique, avec notamment l'arrivée de thérapies prometteuses comme les immunothérapies spécifiques en oncologie.

Les essais cliniques, les ATU et les RTU sont les voies directes d'accès précoce au médicament innovant, les plus connues et majoritaires. Cependant, des procédures indirectes, mises en place par l'EMA, permettent d'accélérer l'accès au marché du médicament et donc l'accès du patient au médicament innovant. Nous pouvons citer par exemple l'AMM conditionnelle et l'AMM sous circonstances exceptionnelles mentionnées précédemment, mais également le programme PRIME (PRIority MEdicines). Ce dispositif a été lancé par l'EMA en 2016 afin d'offrir un accès précoce à certains médicaments répondant à un besoin médical non satisfait sur le marché européen, ainsi qu'un accompagnement amélioré à un stade précoce de développement permettant d'optimiser les données sur les risques et les bénéfices de ces médicaments. Ce dispositif se fonde sur des outils existants tels que les avis scientifiques et l'évaluation accélérée.

3 Les nouveaux challenges de l'accès précoce à l'immunothérapie spécifique en oncologie en France - Exemple des inhibiteurs des points de contrôle et des cellules CAR-T

Avec l'accélération des innovations thérapeutiques en oncologie qui offrent de beaux espoirs aux patients, notamment avec l'arrivée de l'immunothérapie spécifique, la précocité d'accès à ces traitements constitue un enjeu crucial.

Dans cette troisième partie, nous soulignerons ainsi les particularités de l'immunothérapie spécifique en oncologie et la raison pour laquelle elle est considérée comme une innovation de rupture. Puis, nous illustrerons la manière dont les voies françaises de droit commun et d'accès précoce se sont appliquées avec l'arrivée des derniers traitements d'immunothérapie spécifique : les inhibiteurs des points de contrôle et les cellules CAR-T.

3.1 Des innovations de rupture en oncologie

3.1.1 Le cancer en France en quelques chiffres

Le cancer est un problème de santé publique majeur international. L'élaboration d'un plan efficace de lutte contre le cancer et la réduction des inégalités dans l'accès à la prévention, au diagnostic et aux soins constituent un enjeu national.

En France, les cancers demeurent la première cause de mortalité pour l'ensemble de la population (1^{ère} cause chez les hommes, 2^{ème} cause chez les femmes). Depuis 30 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, malgré les progrès de la détection précoce et des traitements. En 2018, on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancers en France. Entre 2010 et 2018, on observe une stabilisation du taux d'incidence du cancer chez les femmes et une baisse chez les hommes. Chez les femmes, le cancer du sein reste le plus fréquent devant les cancers colorectaux et du poumon. Chez les hommes, les cancers de la prostate, du poumon et colorectaux sont majoritairement représentés.

En 2018, le nombre de décès par cancer a été estimé à 157 400. La baisse du taux de mortalité, initiée depuis 1980, se poursuit et ce quel que soit le sexe. La survie d'une majorité de cancers (sein, prostate, colon, rectum, mélanome cutané, etc.) s'est améliorée, mais pour les cancers de mauvais pronostic, les taux de mortalité restent constants ou ont faiblement ralenti.

3.1.2 Les progrès thérapeutiques en oncologie

La cancérologie est un terrain d'innovations scientifiques. Ces dernières années, comme illustré sur la *Figure 14* ci-dessous, le traitement du cancer a connu de profondes mutations qui ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients et d'augmenter de manière significative le taux de survie globale. On assiste ainsi à une vraie chronicisation de la maladie.

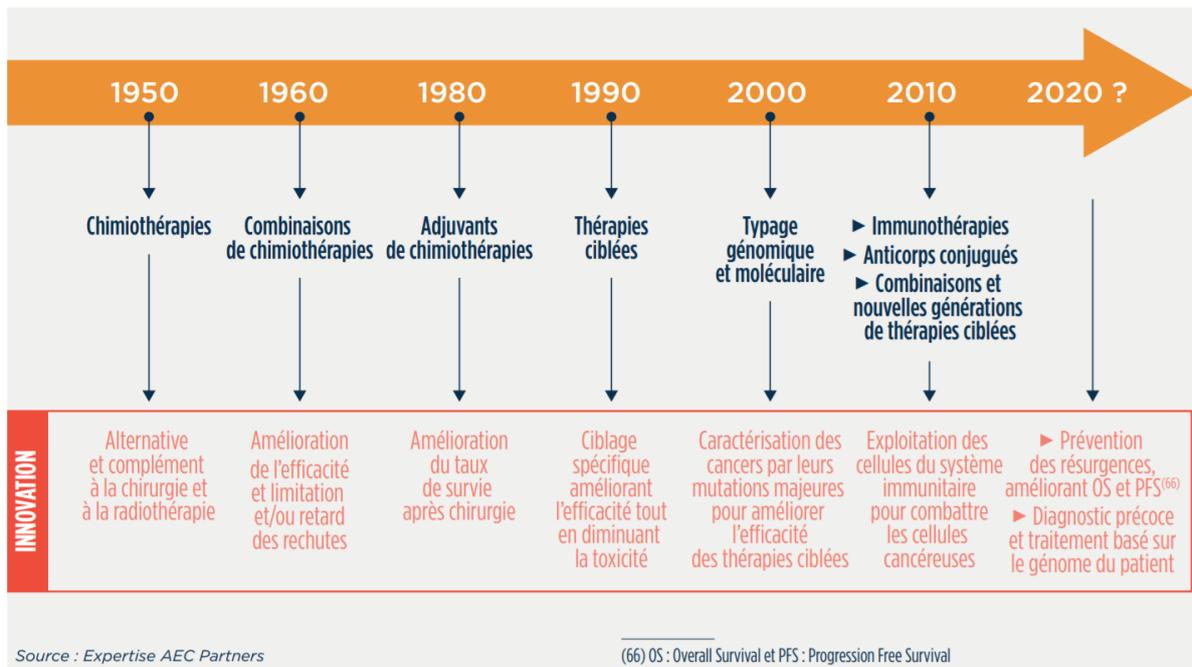


FIGURE 14 : LES GRANDES INNOVATIONS DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER DEPUIS LES ANNEES 1950 (54)

Depuis quelques années, l'oncologie médicale intègre désormais la dimension génomique dans la prise de décision thérapeutique, car les processus de cancérisation peuvent s'expliquer au niveau génomique.

En effet, certains gènes (oncogènes) favorisent le développement des tumeurs et d'autres gènes (gènes suppresseurs de tumeurs) protègent contre la dégénérescence et la prolifération cellulaire. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse résulte de plusieurs anomalies dans l'ADN:

- **Des mutations**, illustrées en *Figure 15* : modification des gènes d'une cellule (exemple : mutation du gène BRAF dans le mélanome ou mutation du gène EGFR dans le cancer du poumon) ;

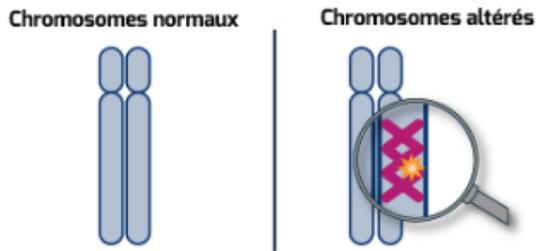


FIGURE 15 : EXEMPLE DE MUTATION CHROMOSOMIQUE

- **Des translocations**, illustrées en *Figure 16* : déplacement ou échange de fragment chromosomique entre chromosomes (exemple : translocation BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique ou translation du gène ALK dans le cancer du poumon) ;

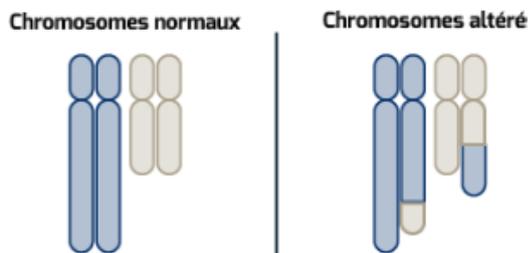


FIGURE 16 : EXEMPLE DE TRANSLOCATION CHROMOSOMIQUE

- **Des amplifications**, illustrées en *Figure 17* : augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule (exemple : amplification du gène HER2 dans les cancers du sein et de l'estomac) ;

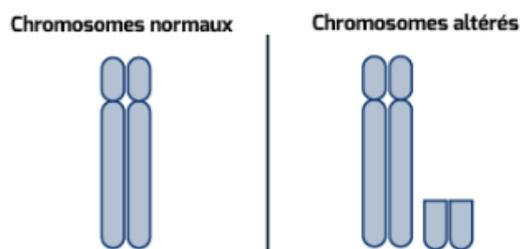


FIGURE 17 : EXEMPLE D'AMPLIFICATION CHROMOSOMIQUE

- Des **délétions ou insertions**, illustrées en *Figure 18* : suppression ou ajout d'un fragment chromosomique, modifiant l'information génétique.

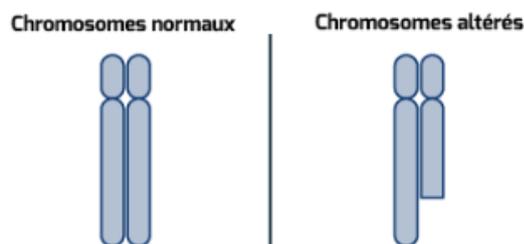


FIGURE 18 : EXEMPLE DE DELETION CHROMOSOMIQUE

Ces altérations moléculaires peuvent alors entraîner des perturbations au sein des cellules ou de leur environnement aboutissant au développement, à la croissance et à la propagation anarchique de la tumeur.

Grâce aux progrès de la recherche qui ont permis d'améliorer les connaissances sur ces anomalies et leurs conséquences sur les mécanismes de développement des cancers, de nouveaux traitements ont été mis en place visant les perturbations engendrées par ces anomalies. En parallèle, les évolutions technologiques ont conduit au développement d'outils d'analyse de l'ADN de plus en plus performants, permettant d'obtenir, pour un grand nombre de patients, un **profil tumoral** ou portrait moléculaire de plus en plus complet.

C'est dans ce contexte que s'est développée la **médecine de précision, ou médecine personnalisée**, dont l'objectif est de proposer aux patients un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur. Elle recouvre 2 principaux types de traitements :

- Les **thérapies ciblées** : ces thérapies sont dirigées contre la voie de signalisation cellulaire ;
- Les **immunothérapies spécifiques** : ces thérapies aident le système immunitaire à reconnaître et à s'attaquer aux cellules cancéreuses.

Ces nouvelles thérapies ont vu leur part de marché significativement progresser de 11% à 46% en 10 ans (21).

Le périmètre de la médecine de précision dans les médicaments anticancéreux est illustré dans la *Figure 19* suivante.

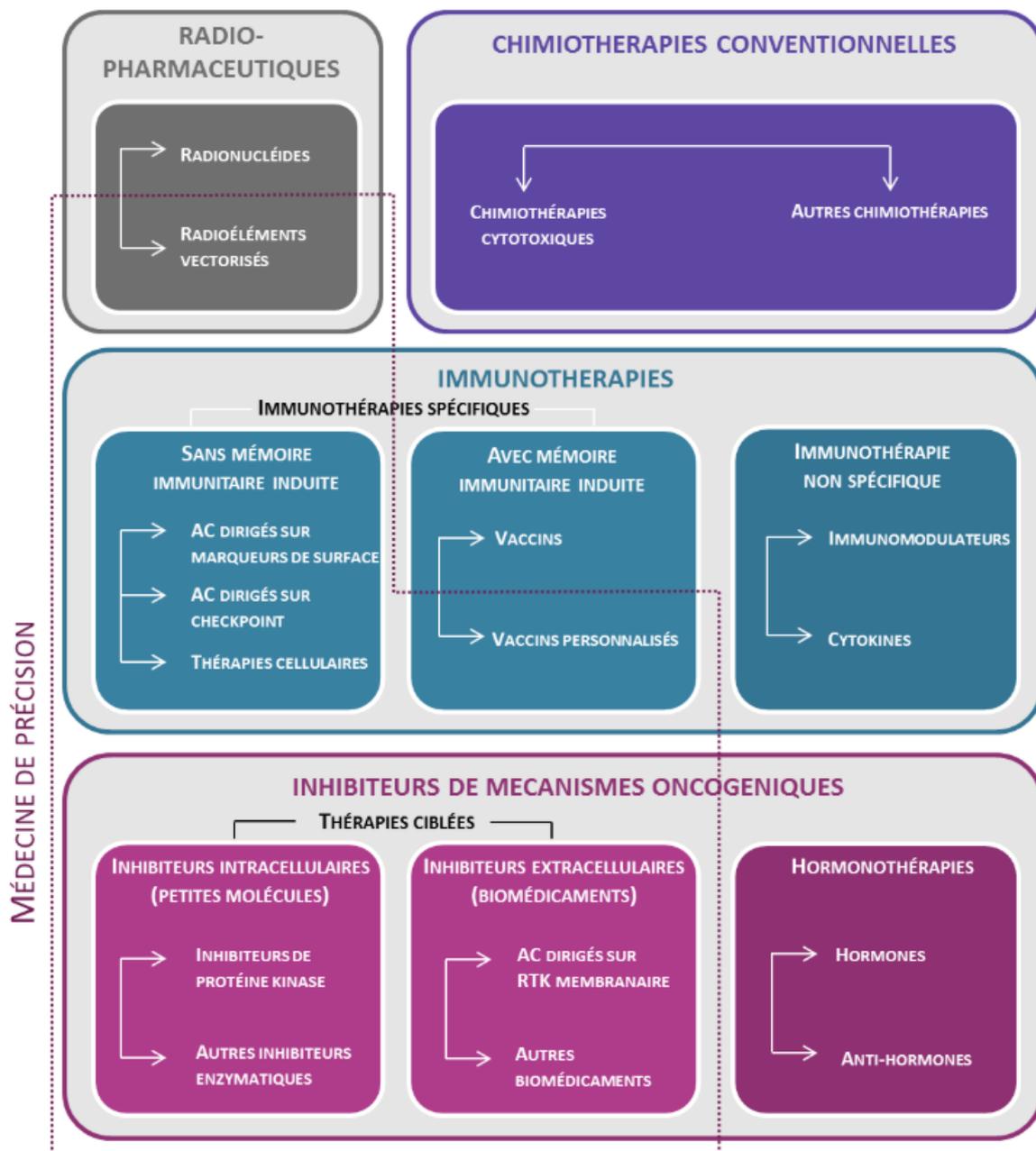


FIGURE 19 : CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX ET PÉRIMÈTRE DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION (55)

3.1.2.1 Les thérapies ciblées

Les **thérapies ciblées** visent à bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales, en interférant avec des altérations moléculaires, afin de bloquer la transmission d'informations à l'intérieur des cellules qui leur permettraient de se diviser et de proliférer de manière anarchique, ou avec d'autres mécanismes à l'origine du développement ou de la dissémination de la tumeur.

A la différence des chimiothérapies standards, cytotoxiques (bloquant le cycle de reproduction cellulaire de toutes les cellules), les thérapies ciblées ne touchent que les cellules présentant l'anomalie génétique visée, c'est-à-dire les cellules cancéreuses. Elles vont alors agir à différents niveaux de la cellule tumorale, comme illustré sur la *Figure 20* ci-dessous:

- Sur les **facteurs de croissance**, qui participent à la transmission d'information au sein d'une cellule ;
- Sur les **récepteurs**, qui participent au transfert de l'information de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule ;
- Sur des éléments à l'**intérieur** des cellules tumorales.

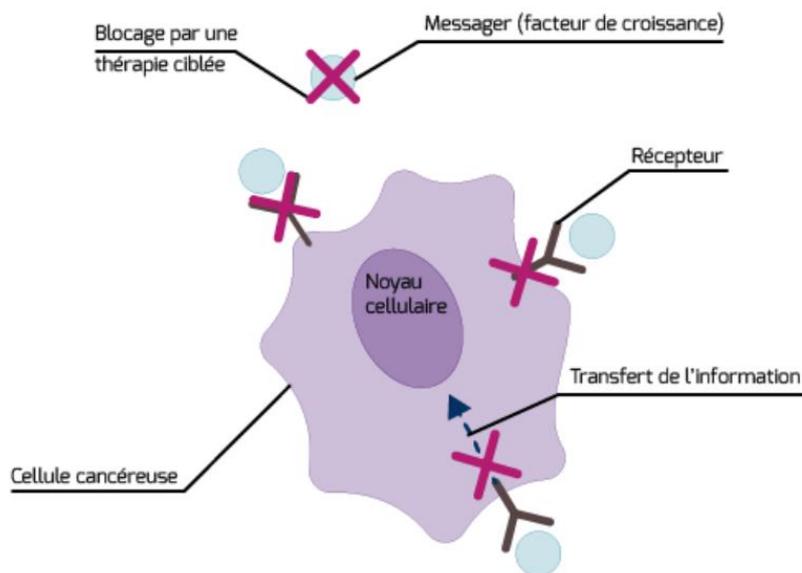


FIGURE 20 : LES DIFFERENTS NIVEAUX DE BLOCAGE DES THERAPIES CIBLEES (56)

Il existe également des thérapies ciblées appelées **anti-angiogéniques**, qui permettent d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins par la tumeur afin de limiter son développement. En effet, le réseau sanguin existant n'est parfois plus suffisant pour alimenter la tumeur en nutriments et oxygène. La tumeur va alors développer de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer son irrigation et permettre sa survie et sa croissance ; on parle de néo-angiogenèse. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent favoriser la diffusion de métastases vers d'autres organes.

3.1.2.2 *L'immunothérapie spécifique*

L'immunothérapie anticancéreuse, ou immuno-oncologie, repose sur l'utilisation du système immunitaire dans le traitement du cancer. En effet, certaines cellules anticancéreuses parviennent à déjouer le système immunitaire. Les traitements d'immunothérapie visent alors à **stimuler le système immunitaire** du patient afin qu'il identifie et détruise les cellules cancéreuses, comme l'illustre la *Figure 21* ci-dessous (57).

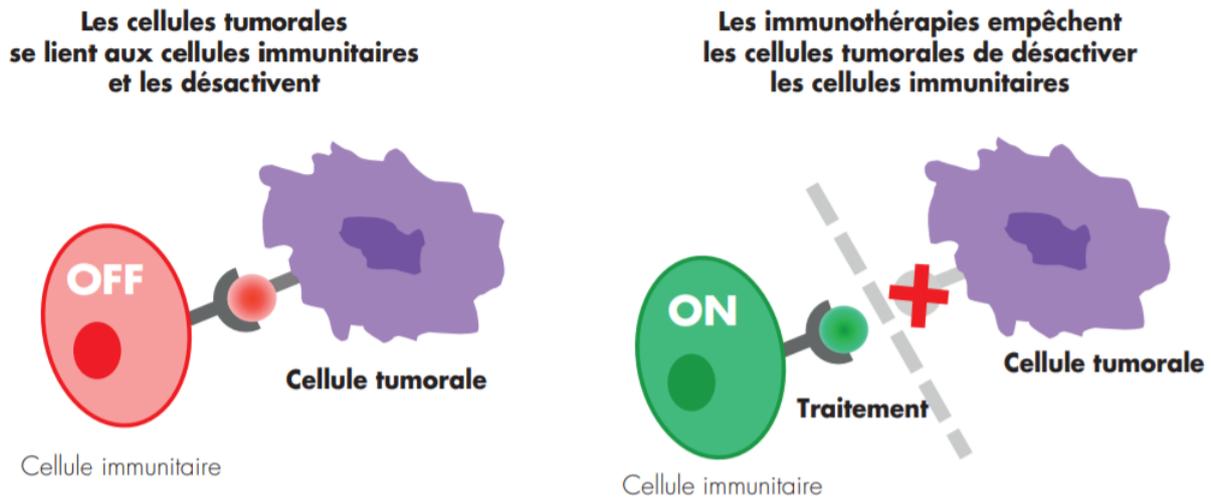


FIGURE 21 : MODE D'ACTION DES IMMUNOTHERAPIES ANTI-CANCEREUSES (57)

On distingue l'immunothérapie spécifique et non spécifique :

- **L'immunothérapie non spécifique** consiste à la stimulation générale du système immunitaire, sans cibler spécifiquement la tumeur, par l'injection de cytokines stimulatrices ou inhibitrices ou par l'inhibition de cellules immunosuppressives.
- **L'immunothérapie spécifique** consiste à apporter des anticorps ou des effecteurs cellulaires spécifiques d'antigènes tumoraux, induisant une réponse immunitaire particulière et propre aux cellules tumorales.

L'immunothérapie spécifique utilise ainsi plusieurs mécanismes d'action :

- **Les anticorps bi-spécifiques** : Ces anticorps se lient à la fois aux cellules cancéreuses et aux cellules immunitaires, afin de faciliter l'élimination des cellules cancéreuses par les cellules immunitaires.

- **L'inhibition des points de contrôle** : Afin d'éviter leur destruction, les cellules tumorales sont capables de déclencher des mécanismes pour inactiver les cellules immunitaires, dont les lymphocytes T. La tumeur parvient ainsi à freiner le système immunitaire. Ces mécanismes d'inactivation peuvent être bloqués par des traitements, inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, afin de réactiver le système immunitaire.

Par exemple, le récepteur PD-1 (à la surface des cellules tumorales) et son ligand PD-L1 (à la surface des lymphocytes T), en se liant désactivent la vigilance des cellules immunitaires permettant ainsi de proliférer sans risque de destruction. Les inhibiteurs de ce point de contrôle, les anti-PD1 et/ou anti-PDL1, vont permettre de bloquer le récepteur et/ou son ligand afin de lever l'inactivation des lymphocytes T, comme l'illustre la *Figure 22*.

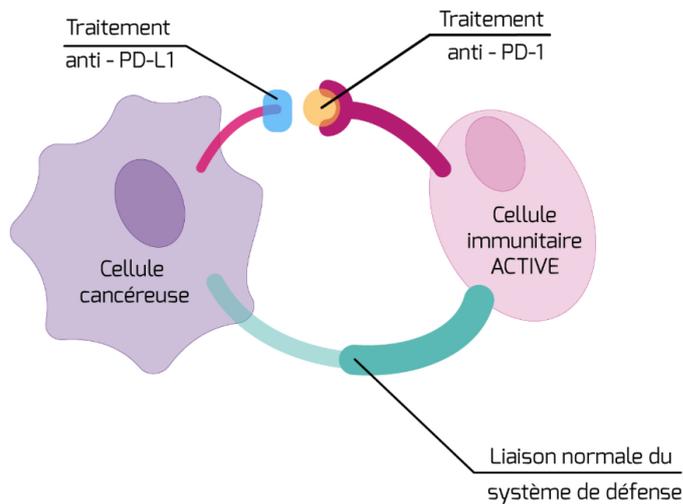


FIGURE 22 : MODE D’ACTION DES ANTI-PD-1 ET ANTI-PD-L1 (58)

- **La thérapie cellulaire adoptive**, ou transfert adoptif de cellules : Ce procédé consiste à stimuler le système immunitaire du patient en donnant à ses cellules immunitaires l'information nécessaire pour reconnaître les cellules tumorales comme anormales et ainsi pouvoir les détruire. Cela consiste alors à prélever, sélectionner, modifier et réinjecter dans l'organisme les cellules immunitaires du patient.
- **La vaccination thérapeutique anti-tumorale** : A l'inverse des vaccins préventifs, les vaccins thérapeutiques ne visent pas à prévenir la survenue de la maladie mais à la traiter. Il s'agit d'un procédé d'immuno-stimulation : le but est de stimuler la fabrication des lymphocytes mémoires et de les diriger spécifiquement contre les cellules cancéreuses.

3.1.3 De nouveaux défis à appréhender en France

Tout comme l'arrivée des trithérapies dans le VIH qui constituaient une avancée médicale considérable permettant de prolonger la vie des patients, l'arrivée de la médecine de précision, et plus particulièrement de l'immunothérapie spécifique en cancérologie, a constitué une réelle innovation de rupture, impactant l'accès des français à ces traitements en France.

Dans le domaine de l'immunothérapie spécifique, l'offre des médicaments anticancéreux a été récemment bouleversée par la mise sur le marché de nouveaux médicaments, les inhibiteurs des points de contrôle. Compte tenu des résultats prometteurs de ces traitements et du nombre de patients à traiter sur le long terme, l'arrivée de ces nouvelles thérapies impactent notre système de santé, qui va alors devoir s'adapter et faire face à de nouveaux défis (59) (60).

3.1.3.1 L'augmentation de la prévalence des patients sous traitement d'immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique est la dernière révolution dans la prise en charge thérapeutique des cancers et s'impose comme une véritable **innovation de rupture**.

En effet, les immunothérapies spécifiques ont prouvé pour la première fois l'efficacité du déblocage du système immunitaire. Ces thérapies ont permis d'obtenir un **bénéfice** en termes de **survie globale** (délai entre le début de l'essai et le décès), là où les thérapies ciblées n'amélioreraient que la **survie sans progression** (délai entre le début de l'essai et la date de première progression tumorale ou le décès).

La survie globale et la survie sans progression sont deux critères d'évaluation utilisés en oncologie (comparés dans le Tableau 5 ci-dessous). Le critère de survie globale est la pertinence clinique maximale.

	Survie globale	Survie sans progression
Avantages	Décès objectifs Mesure précise du temps d'occurrence, sans biais Exhaustivité	Evaluation plus précoce du traitement Reflète plus directement l'action anti-tumorale
Limites	Durée d'étude longue Nombres importants de patients Inclut les causes de décès non liées au cancer Non applicable pour les maladies lentement évolutives	La maladie doit être mesurable Date de la progression non mesurée précisément (date de la prochaine visite d'étude)

TABLEAU 5 : COMPARAISON DE DEUX CRITERES D'EVALUATION UTILISES EN ONCOLOGIE

Ces résultats prometteurs se sont traduits, pour les inhibiteurs des points de contrôle actuellement sur le marché, par l'octroi par la HAS :

- D'un niveau de **SMR important** dans la majorité des cas (84%), comme l'illustre la *Figure 23* ci-dessous ;
- D'un niveau **d'ASMR modéré** dans 33% des cas, mineur dans 42% des cas et inexistant dans 25% des cas, comme l'illustre la *Figure 24* ci-dessous.

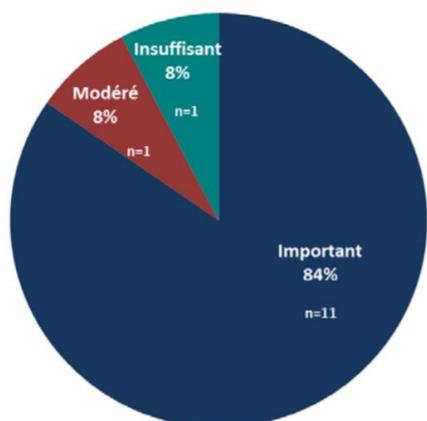


FIGURE 23 : REPARTITION GENERALE DES SMR OCTROYES AUX IMMUNOTHERAPIES

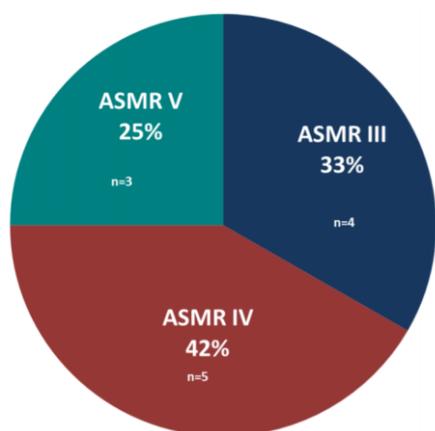


FIGURE 24 : REPARTITION GENERALE DES ASMR OCTROYEES AUX IMMUNOTHERAPIES

L'arrivée de ces nouveaux traitements sur le marché a entraîné la **réévaluation des stratégies thérapeutiques** de certains cancers, notamment dans le mélanome avancé, le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) et le carcinome rénal avancé. Ils ne remplacent pas les traitements du cancer déjà en place (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapies conventionnelles), qui permettent aujourd'hui de guérir un cancer sur deux, mais permettent de renforcer l'arsenal thérapeutique actuel et d'offrir ainsi aux patients de nouvelles lignes de traitement, retardant ainsi le recours aux soins palliatifs.

Il faut noter que de nouveaux changements de stratégies thérapeutiques sont à anticiper avec deux phénomènes en émergence:

- les **extensions d'indications** dans de nouvelles localisations ; de par leur mode d'action, un traitement peut être prescrit dans plusieurs types de cancers, car un même biomarqueur peut être identifié dans différentes localisations.
- les **associations entre les différents anti-cancéreux** ; du fait de l'hétérogénéité intratumorale, plusieurs médicaments anticancéreux sont utilisés en association dans le but de pouvoir attaquer la tumeur sous différents angles et de contrer les résistances.

Ainsi, dans les années à venir, avec l'arrivée et le développement de ces nouveaux traitements prometteurs, notre système de santé va devoir faire face à une hausse de la prévalence des patients sous traitement d'immunothérapie spécifique. Cette augmentation va être renforcée par **l'amélioration des moyens diagnostics précoces** ainsi que par le **vieillessement** de la population en France, qui va contribuer à l'augmentation de la prévalence des cas de cancers.

3.1.3.2 L'identification des biomarqueurs

Le principe de la médecine de précision consiste à cibler certaines anomalies de la tumeur. Ainsi, l'accès à certains traitements de médecine de précision est conditionné par la présence **d'anomalies moléculaires spécifiques de la tumeur** ou **biomarqueurs**. L'expression de certains biomarqueurs permet alors d'identifier des **patients répondeurs** à ces nouveaux traitements ou des patients non répondeurs, ou qui seront exposés à des effets indésirables sans en tirer un bénéfice thérapeutique. En effet, seuls certains patients répondent à un traitement de médecine de précision donné. Pour certains patients, le traitement peut être inefficace d'emblée ; on parle de résistance primaire au traitement.

Un des enjeux majeurs de la médecine de précision est donc de pouvoir identifier, grâce aux biomarqueurs, les patients répondeurs pour leur permettre d'accéder à ces traitements dont ils tireront un bénéfice réel, mais également pour éviter les prescriptions inefficaces. Cet objectif est d'autant plus important que ces traitements peuvent être sources d'effets indésirables et représentent un coût important pour la société.

Ainsi, certaines AMM sont conditionnées par la présence de **biomarqueurs prédictifs** :

- L'AMM européenne de **Pembrolizumab KEYTRUDA®** restreint sa prescription, dans le traitement du CBNPC, aux patients ayant plus de 50% des cellules tumorales exprimant PD-L1. En effet, selon les études menées, l'expression du PD-L1 est associée à un meilleur taux de réponse au traitement.

- L'AMM attribuée par l'autorité américaine, la FDA (Food and Drug Administration), limite également la prescription de **Pembrolizumab KEYTRUDA®**, dans le traitement de cancers, toutes histologies confondues, aux patients porteurs d'une anomalie des gènes de réparation de l'ADN (dMMR) ou présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H).

Afin de détecter les éventuelles anomalies moléculaires de la tumeur ou biomarqueurs, un **test moléculaire diagnostique** doit être effectué à partir d'un prélèvement de la tumeur. Ce **test, dit « compagnon » au traitement**, permettra d'orienter la prescription des traitements de médecine de précision.

Depuis 2006, l'INCa a mis en place, avec la Direction Générale de l'Offre de Soins, une organisation spécifique en France des laboratoires spécialisés effectuant ces tests moléculaires. **28 plateformes de génétique moléculaire** réparties sur tout le territoire français, comme illustré par la *Figure 25* ci-dessous, ont été créées afin d'assurer l'équité d'accès aux tests moléculaires, et donc aux traitements de médecine de précision.

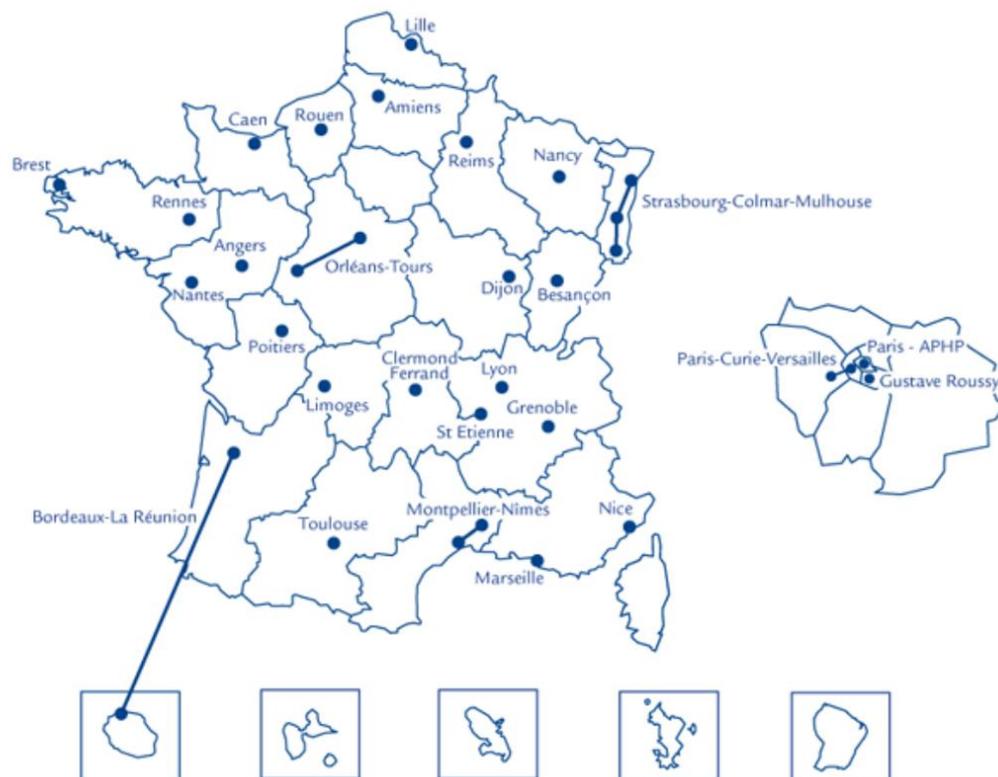


FIGURE 25 : LES 28 PLATEFORMES DE GENETIQUE MOLECULAIRE DES CANCERS (61)

Aujourd'hui, il est possible d'effectuer un test moléculaire à partir d'un simple prélèvement sanguin, ou biopsie liquide. On recherche la présence d'anomalies dans l'ADN tumoral circulant, qui provient de cellules tumorales circulantes ou de cellules tumorales dégradées.

Cependant, **l'identification et la validation** de ces biomarqueurs rencontre certaines **limites**. En effet, malgré l'identification de biomarqueurs, tous les patients porteurs de l'anomalie en question ne répondent pas au traitement de la même manière. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces résultats. D'une part, un même biomarqueur peut être identifié dans différents types de cancer mais cela ne prédit pas systématiquement la réponse au traitement. D'autre part, l'hétérogénéité tumorale (l'expression des biomarqueurs varie au cours du temps) et la qualité hétérogène des prélèvements (une biopsie de petite taille n'est pas nécessairement représentative de la tumeur dans son ensemble) constituent des facteurs limitants.

Enfin, il faut noter que pour certains traitements, aucun biomarqueur n'a été identifié.

Il est donc important de développer les méthodes d'identification des patients susceptibles de répondre au traitement et d'en bénéficier, et de rendre accessibles ces innovations au plus grand nombre. Les recherches doivent continuer pour identifier de nouveaux biomarqueurs prédictifs et démontrer, par le biais d'essais cliniques, l'efficacité d'un traitement dans chaque type de cancer où une même anomalie est trouvée.

3.1.3.3 Le nouveau profil de sécurité

L'action ciblée des traitements de la médecine de précision permet de limiter les dommages causés aux **cellules saines** de l'organisme, en comparaison avec les chimiothérapies conventionnelles.

Cependant, les traitements d'immunothérapie spécifique engendrent certains **effets indésirables d'origine immunologique**, potentiellement graves et parfois imprévisibles, qui nécessitent une prise en charge spécifique. En effet, ils sont liés à la stimulation du système immunitaire qui peut entraîner des réactions auto-immunes. Les effets secondaires les plus communs sont donc des effets cutanés (rashes, démangeaisons), des effets digestifs (diarrhées, colites), de la fatigue, des nausées ou des diminutions de l'appétit. La gestion de ces effets indésirables repose alors sur la prescription d'un traitement immunosuppresseur.

De plus, ces nouveaux traitements peuvent être donnés en **association** à d'autres traitements anticancéreux. Et, d'une manière générale, les toxicités des anticancéreux sont plus fréquentes ou sévères lorsque les traitements sont en association.

Ainsi, en raison du manque de recul sur leur profil de sécurité d'emploi, du nombre limité de patients inclus dans les essais cliniques et de la rapidité du déploiement de ces traitements, il est important de suivre l'utilisation de ces nouvelles immunothérapies spécifiques, à la fois par le système de pharmacovigilance et par la collecte de données en vie réelle.

3.1.3.4 *L'impact sur les dépenses de santé*

Les dépenses associées aux **inhibiteurs des points de contrôle** ont doublé en un an, passant de 120 millions d'euros en 2015 à plus de 240 millions d'euros en 2016. Ceci peut notamment s'expliquer par l'augmentation du nombre d'indications autorisées pour les inhibiteurs des points de contrôle, par le développement d'associations d'immunothérapies spécifiques et par les modalités d'administration au long cours de la plupart de ces traitements, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les **tests moléculaires** participent également à une augmentation des coûts totaux.

Le développement clinique de phase III de nouveaux inhibiteurs des points de contrôle présage ainsi d'une majoration des dépenses liées à ces médicaments dans les années à venir.

Des évolutions du système de protection sociale en France sont donc à envisager afin de maintenir un accès équitable à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

A titre indicatif, concernant les inhibiteurs des points de contrôle ayant un prix défini, il faut compter plus de 15 000 euros pour 12 semaines de traitement avec un anti PD-1 en monothérapie pour un patient de 70kg.

Ainsi, du fait du nombre de patients et de cancers concernés et du bénéfice apporté, la France doit faire face à ces nouveaux défis, afin que les patients répondeurs puissent accéder à ces innovations de rupture.

3.2 Accès aux immunothérapies spécifiques en France

3.2.1 Médicaments disponibles sur le marché français

A ce jour, les **inhibiteurs des points de contrôle** mentionnés ci-dessous sont autorisés sur le marché français dans différents types de cancers (59). Pour chaque type de cancer, les dates d'obtention de l'AMM et les dates de commercialisation en France (publication au JO) sont indiquées dans le Tableau 6 suivant:

Types de cancers	Anti CTLA-4	Anti PD-1		Anti PD-L1		
	Ipilimumab YERVOY®	Nivolumab OPDIVO®	Pembrolizumab KEYTRUDA®	Avelumab BAVENCIO®	Durvalumab IMFINZI®	Atelozumab TECENTRIQ®
Mélanome	AMM: Juil-11 JO: Avr-2012	AMM: Juin-15 JO: Déc-16	AMM: Juil-15 JO: Jan-17			
Cancer bronchique non à petites cellules		AMM: Juil-15 JO: Déc-16	AMM: Août-16 JO: Déc-2017		AMM: Sep-17 JO: En cours	AMM: Sep-17 JO: Fev-19
Carcinome à cellules rénales		AMM: Avr-16 JO: Déc-16				
Lymphome de Hodgkin classique		AMM: Nov-16 JO: Nov-17	AMM: Mai-17 JO: Oct-18			
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		AMM: Avr-17 JO: Avr-18				
Carcinome urothélial		AMM: Juin-17 JO: En cours	AMM: Août-17 JO: Avr-18		AMM: Sep-17 JO: En cours	AMM: Sep-17 JO: En cours
Carcinome à cellules de Merkel				AMM: Sep-17 JO: Mar-19		

TABLEAU 6 : DATES D'OBTENTION D'AMM ET DE COMMERCIALISATION DES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE SELON LE TYPE DE CANCERS (59)

On constate que les dates de commercialisation de ces nouveaux médicaments sont particulièrement tardives après l'obtention de l'AMM. En effet, il a été observé que les délais d'accès des nouveaux traitements sur le marché étaient d'autant plus longs en cancérologie. Selon une étude du LEEM entre 2015 et 2017, le délai moyen d'accès au marché des médicaments anticancéreux en primo-inscription était de **630 jours** entre l'AMM et la publication du prix au Journal Officiel (656 jours pour les anticancéreux délivrés en ville, 543 jours pour les anticancéreux de la liste en sus). Cet allongement était principalement dû à la **durée de négociation du prix**, qui est de 450 jours en moyenne (62).

Les instances soulignent les difficultés rencontrées qui peuvent contribuer à ces importants délais. La **HAS** précise, qu'en oncologie, les nouvelles thérapies sont majoritairement proposées pour une population restreinte et arrivent avec des données d'efficacité limitées, et les études de qualité de vie ne sont pas systématiques (28).

Quant au **CEPS**, chargé de fixer les prix des médicaments, il souligne la complexité du processus de fixation du prix des molécules en oncologie, due à l’allongement de la durée de survie grâce aux nouveaux traitements, aux extensions d’indications successives et rapprochées et aux délais et ressources nécessaires pour suivre l’efficacité du médicament en vie réelle sur la durée.

Le nombre de patients bénéficiant de ces nouveaux traitements sur le marché a évolué depuis 2014:

- On a constaté une diminution du nombre de nouveaux patients traités par ipilimumab (1 080 en 2014, 561 en 2015, 322 en 2016) ;
- A l’inverse, on a constaté une augmentation du nombre de nouveaux patients traités par nivolumab (3966 en 2015 et 8 720 en 2016) et par pembrolizumab (903 en 2015 et 1 023 en 2016).

Face à l’intensité du développement clinique de ces nouveaux médicaments et à la lenteur d’accès des médicaments au marché, en particulier en cancérologie, les **voies d’accès précoces** à ces médicaments sont donc cruciales pour permettre à de nouveaux patients de bénéficier de ces traitements innovants.

3.2.2 Essais cliniques

3.2.2.1 Etats des lieux en quelques chiffres

En France, l’oncologie est le domaine prédominant de la recherche clinique. En 2017, parmi les essais industriels auxquels la France participe, 45% concernent l’oncologie (contre 25% en Europe). La France participe à près d’un essai sur 5 initiés en oncologie dans le monde et à près de la moitié des essais de phase III initiés dans le monde.

La répartition des essais industriels, en France et en Europe, selon les aires thérapeutiques est illustrée dans la Figure 26 suivante.

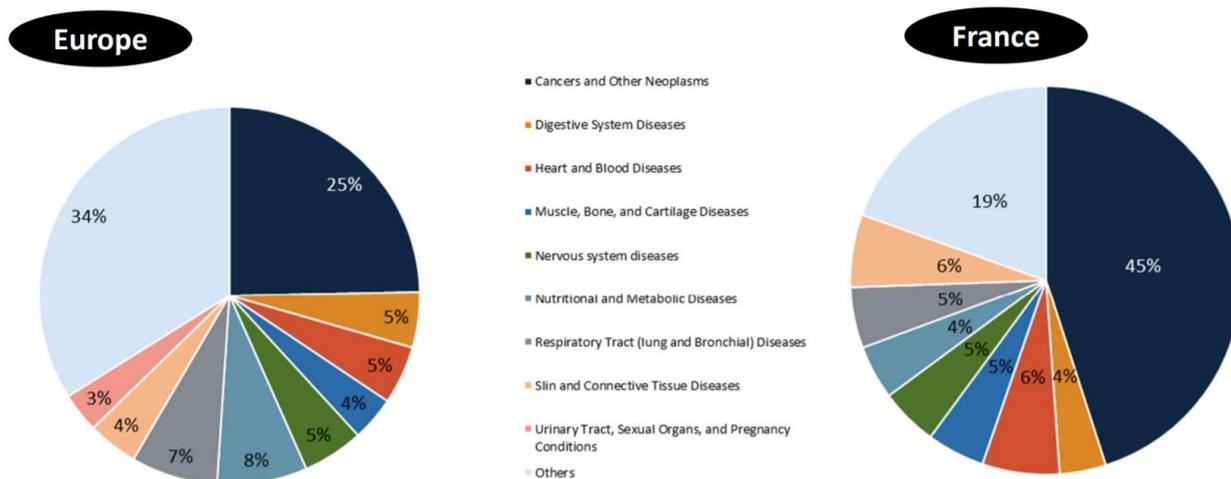


FIGURE 26 : REPARTITION DES ESSAIS INDUSTRIELS INITIES EN 2017 EN FONCTION DES AIRES THERAPEUTIQUES, EN EUROPE ET EN FRANCE (40)

En France, le développement clinique des inhibiteurs de points de contrôle et de nouvelles immunothérapies spécifiques, les cellules CAR-T, est très riche. En 2017, 1 500 essais cliniques étaient en cours évaluant :

- 15 **anti-PD-1** dans 733 essais cliniques, 83 en phase III ;
- 8 **anti-PD-L1** dans 311 essais cliniques, 50 en phase III ;
- 3 **anti-CTLA-4** dans 282 essais cliniques, 39 en phase III ;
- 34 cibles différentes visées par des **cellules CAR-T** dans 189 essais cliniques (dont 86 ciblant CD19).

Ces essais représentent plus de 285 000 patients inclus ou à inclure. Une vingtaine de localisations sont concernées par le développement des inhibiteurs de points de contrôle. De plus, une part importante des essais cliniques concerne des associations comportant une ou plusieurs immunothérapies spécifiques.

Pour certains patients qui présentent une résistance aux traitements classiques ou qui sont sans alternative thérapeutique, les essais cliniques de phase précoce peuvent leur permettre d'accélérer l'accès à de nouveaux traitements innovants. A ce titre, ces essais cliniques constituent une nouvelle opportunité pour les patients, malgré les fortes incertitudes entourant leur réalisation, lorsque les traitements standards ont échoué.

3.2.2.2 *Des essais cliniques en mutation*

En cancérologie, la conciliation **entre thérapeutique et recherche** se rencontre particulièrement avec les essais cliniques précoces de molécules « ciblées », où la pratique clinique combine l'objectif thérapeutique avec celui de l'étude clinique.

En effet, un des enjeux majeurs de la médecine de précision est de pouvoir identifier les patients qui auront un bénéfice réel de ces traitements. Pour cela, l'inclusion dans les essais cliniques peut être conditionnée par les résultats de tests moléculaires, qui révèlent la présence ou non de biomarqueurs spécifiques. Ainsi, si un biomarqueur est détecté mais qu'il n'y a pas de traitement autorisé associé, un essai clinique avec une thérapie ciblant cette anomalie pourra être proposée au patient.

Ainsi, l'arrivée des traitements de médecine de précision, qui ciblent des anomalies génomiques spécifiques de la tumeur, a entraîné une augmentation du nombre d'essais cliniques et une mutation au niveau des premières phases de développement clinique (63).

La recherche clinique a dû s'adapter aux spécificités de la médecine de précision.

- D'une part, les **premières phases d'essais cliniques se sont diversifiées**. Différents types d'études cliniques ont été créés :
 - les phases 0, qui permettent d'évaluer, à partir de microdosages, si la molécule atteint la tumeur ;
 - les phases Ib, qui correspondent à des combinaisons de deux molécules ;
 - les phases I/II, qui permettent de passer de la recherche de la dose maximale à l'établissement des premiers signes d'efficacité.
- D'autre part, généralement en cancérologie, il faut noter que les essais cliniques randomisés avec **placebo** sont rares. En avril 2019, le registre des essais cliniques français en cancérologie de l'INCa indiquait que sur 910 essais en cours, 77 étaient réalisés avec un placebo, soit 8% des essais cliniques. En cancérologie en pratique, un placebo est utilisé lors d'« **add-on studies** » (la pratique habituelle en cancérologie est d'associer des molécules : un groupe reçoit le traitement de référence en association avec le médicament d'étude et l'autre groupe reçoit le traitement de référence en association avec du placebo) ou lors d'essais cliniques évaluant une **thérapie de maintenance** (visant à prolonger la réponse induite par la chimiothérapie d'induction) ou une **thérapie adjuvante** (permettant de renforcer les effets positifs du

traitement initial, afin de prévenir le risque de récurrence et de diminuer le risque de développer des métastases).

- Enfin, de nouveaux designs ont vu le jour :
 - Les **essais « panier »** ou « basket », schématisés sur la *Figure 27* ci-dessous. Ces essais évaluent un seul traitement dans différents types de cancers, qui présentent une ou plusieurs altérations communes ciblées par le traitement. Ils permettent ainsi d'élargir les indications de prescription dans différents types de cancers ou au contraire, de constater l'absence d'intérêt d'un traitement dans un certain type de cancer.

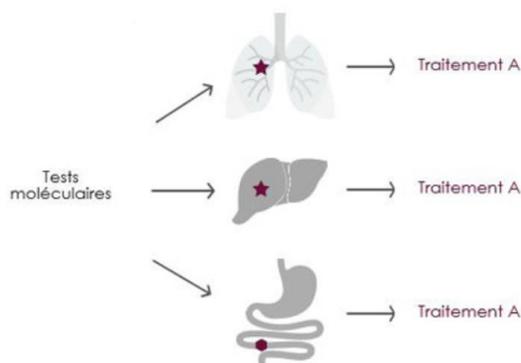


FIGURE 27 : LES ESSAIS "BASKET" (64)

- Les **essais « parapluie »**, schématisés sur la *Figure 28* suivante. Ces essais testent l'efficacité de plusieurs traitements sur différentes anomalies, dans un seul type de cancer. Le traitement sera attribué au patient en fonction des anomalies moléculaires de leur tumeur.

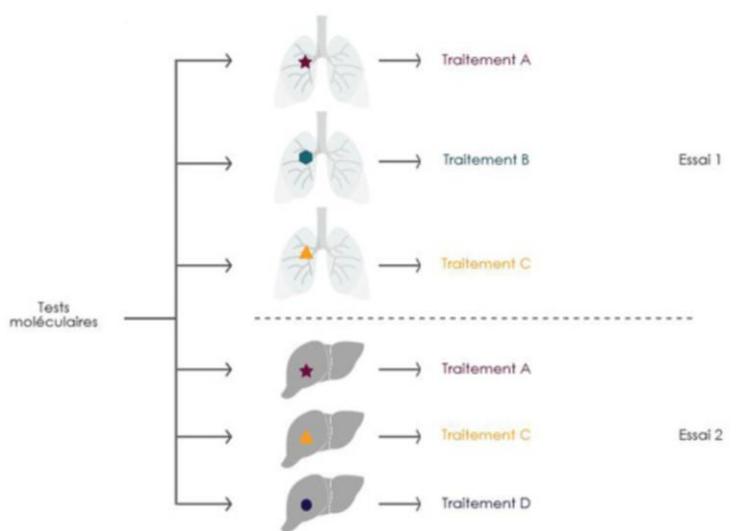


FIGURE 28 : LES ESSAIS "UMBRELLA" OU « PARAPLUIE » (64)

La diversification des premières phases d'essais cliniques et les exigences associées ont entraîné la création d'unités spécialisées labélisées par l'INCa, les **CLIP² ou centres labélisés de phase précoce**.

Cependant, il existe des inégalités d'accès à ces essais cliniques de phase précoce (65) :

- Tout d'abord, **l'insuffisance de formation initiale** à la recherche des médecins est source d'inégalités. En effet, un médecin qui n'aura pas les connaissances suffisantes liées à la recherche clinique tend à moins inclure ses patients dans les essais cliniques. Ceux-ci auront ainsi moins de chance d'accéder à ces essais.
- De plus, il existe des inégalités en fonction de **l'âge**. Les essais cliniques pédiatriques et gériatriques sont plus compliqués à mettre en place et présentent des risques plus importants pour les promoteurs. Cependant, les besoins de recherche et les enjeux en termes de prise en charge de ces populations sont très importants.
- Enfin, on peut souligner une **inégalité géographique**. Tous les centres de cancérologie ne participent pas à des essais cliniques. Les essais sont particulièrement concentrés dans une quarantaine de centres. L'accessibilité géographique aux essais cliniques est ainsi l'un des enjeux prioritaires des Plans Cancers, afin d'en faire bénéficier à davantage de patients.

3.2.2.3 Programmes français favorisant l'accès précoce aux immunothérapies spécifiques

En France, la recherche et le développement des immunothérapies spécifiques est soutenue par différents **programmes et plans nationaux**.

Tout d'abord, le gouvernement met en place des **Plans Cancer** tous les 5 ans, dans le but de lutter contre le cancer et d'améliorer la prise en charge des patients. Le Plan Cancer 2014-2019 actuel a comme premier axe de guérir plus de personnes malades en favorisant des diagnostics précoces et en garantissant l'accès de tous à une médecine de qualité et aux innovations. Et plus particulièrement l'objectif 6 de ce Plan Cancer est de conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée, en soutenant notamment l'accès aux tests moléculaires permettant un diagnostic individualisé (66).

Dans ce cadre, le gouvernement soutient notamment l'INCa qui a lancé, avec le soutien de l'ANSM, depuis 2013 le **programme AcSé** (Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes). Ce programme vise à proposer aux patients des thérapies ciblées dans le cadre d'essais cliniques, pour lesquelles une indication existe déjà dans une autre localisation (un autre organe).

En effet, certaines altérations génétiques peuvent être retrouvées dans des cancers touchant différents organes. Ce programme permet à la fois d'ouvrir les indications de prescription des médicaments innovants à d'autres cancers, mais également de mieux encadrer la prescription de ces médicaments innovants non permis lors de l'usage hors AMM. Les essais cliniques du programme AcSé sont des essais de phase II ouverts aux patients en situation d'échec thérapeutique, dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament. Ils sont proposés dans 250 établissements français autorisés.

L'arrivée des immunothérapies comme nouvelle stratégie thérapeutique en oncologie a conduit à l'élaboration des 4^{ème} et 5^{ème} essais du programme AcSé. Ces deux essais **AcSé-nivolumab** et **AcSé-pembrolizumab** ont ainsi été ouverts en mai 2017 afin d'évaluer deux agents anti-PD-1 dans le traitement de certains cancers rares. A ce jour, ils concernent 11 types de cancers rares et permettraient d'inclure 650 patients en échec thérapeutique.

Ces essais cliniques permettent ainsi d'offrir un accès précoce sécurisé à des thérapies innovantes dans différentes indications.

3.2.3 ATU

Les patients peuvent également accéder précocement aux **inhibiteurs des points de contrôle** grâce au dispositif d'ATU. Ce dispositif a ainsi permis d'autoriser à titre exceptionnel l'utilisation de ces médicaments, toujours en phase de développement, destinés à traiter des maladies graves, quand il n'existe pas d'alternative thérapeutique et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Quelques exemples sont cités ci-dessous.

- **L'ipilimumab YERVOY®** a obtenu son AMM dans le traitement du mélanome en juillet 2011 et n'a été publié au Journal Officiel qu'en avril 2012. Grâce aux dispositifs d'ATU initié en octobre 2007 et d'ATUc entre juillet 2011 et septembre 2011, au total, près de 1 000 patients ont pu accéder précocement au médicament (790 ATUc et 208 ATUc) (67).
- **Le nivolumab OPDIVO®** :
 - Ce médicament a obtenu son AMM initiale dans le traitement du **mélanome** en juin 2015 et dans le traitement **du CBNPC de type épidermoïde** en juillet 2015. Il n'a été publié au Journal Officiel qu'en décembre 2016.

Afin de favoriser l'accès à ce médicament avant sa mise sur le marché, une ATU_n a été initiée en septembre 2014 puis une ATU_c entre décembre 2014 et septembre 2015. Entre la fin du dispositif d'ATU en septembre 2015 et la commercialisation officielle du médicament en décembre 2016, les patients ont pu continuer à bénéficier de ce médicament grâce au dispositif de post ATU.

- Dans le traitement du **lymphome de Hodgkin**, l'extension d'AMM a été obtenue en novembre 2016. Le nivolumab a alors également bénéficié d'un dispositif d'ATU_n dans cette indication entre mars 2015 et septembre 2015, qui a permis à plus de 100 patients de bénéficier de cette nouvelle thérapie. Entre la fin du dispositif d'ATU en septembre 2015 et la publication au Journal Officiel en novembre 2017, le dispositif de post ATU a également été mis en place (68).
- **Le pembrolizumab KEYTRUDA®** a obtenu son AMM dans le traitement du mélanome en juillet 2015. Des patients ont accédé précocement à ce traitement grâce à une ATU_n initiée en juin 2014, à une ATU_c entre août 2014 et septembre 2015 et à la phase de post ATU entre septembre 2015 et janvier 2017, date de publication au Journal Officiel.
- **L'atezolizumab TECENTRIQ®** a obtenu son AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC en septembre 2017. Dans cette indication, des ATU_n entre septembre 2016 et décembre 2017, puis des post ATU entre décembre 2017 et février 2019 (date de publication au Journal Officiel) ont permis aux patients d'accéder à ce traitement de manière précoce, avant sa commercialisation (69).
- **L'Avelumab BAVENCIO®** a obtenu son AMM dans le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel métastatique en septembre 2017. Au total, 49 ATU_n d'août 2016 à décembre 2017 et 56 ATU_c entre février 2017 et décembre 2017 ont été délivrées. Ensuite une phase de post ATU a également été mis en place, jusqu'à la publication du médicament au Journal Officiel en mars 2019, mettant fin à l'accès précoce au médicament (70).
- L'ANSM a autorisé la mise à disposition précoce de **durvalumab IMFINZI®** dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, dans le cadre d'ATU_n dès novembre 2017 puis dans le cadre d'ATU_c, entre mars 2018 et octobre 2018. En juin 2018, 39 patients avaient pu bénéficier d'une ATU_n et 231 dans le cadre de l'ATU_c. L'AMM a été obtenue en septembre 2018 et n'est

toujours pas publié au Journal Officiel. Une phase de post ATU a alors débuté en octobre 2018 pour continuer à accéder de manière précoce à ce médicament jusqu'à sa commercialisation officielle.

Nous pouvons donc constater que le dispositif d'ATU (nominative, de cohorte, post ATU) est particulièrement utilisé dans le traitement contre les cancers et permet de garantir l'accès précoce et continu à ces nouveaux médicaments innovants prometteurs.

Son champ d'application s'est récemment élargi grâce au nouveau dispositif prévu par l'article 65 de la LFSS pour 2019 : une ATU peut désormais être délivrée pour des **extensions d'indications**, une mesure principalement pensée pour les immunothérapies spécifiques anticancéreuses où la dynamique de développement d'indications en parallèle est importante. C'est alors dans ce cadre qu'une **ATU de cohorte d'extension** a été octroyée pour l'**Atezolizumab TECENTRIQ®** en avril 2019, en association au carboplatine et à l'étoposide, indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (71).

L'Atezolizumab TECENTRIQ® détient une AMM depuis septembre 2017, dans le traitement de certains types de carcinome urothélial et de CBNPC. Une demande d'extension d'indication dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules a été récemment effectuée. L'évaluation du dossier d'AMM par l'EMA est actuellement en cours.

Cette ATUc permet alors aux patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules d'accéder de manière précoce à ce médicament. Cette ATUc représente une réelle avancée car les traitements standards n'ont pas évolué depuis 20 ans dans cette maladie, dans laquelle il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

3.2.4 RTU

Certains patients ont également pu accéder à certains **inhibiteurs des points de contrôle** grâce aux dispositifs de RTU, dans le **traitement du mélanome**.

Chaque année, plus de 9 000 nouveaux cas de mélanome sont diagnostiqués en France. Le mélanome est une maladie à fort potentiel métastatique et à risque élevé de récurrence post chirurgie. Pour la plupart des patients atteints d'un mélanome de stade III, la chirurgie seule est insuffisante. Ces dernières années, l'utilisation d'un traitement adjuvant systémique a été étudiée chez ces patients.

A ce jour, quand les patients ne sont pas inclus dans des essais cliniques, seuls 15% reçoivent un traitement adjuvant dont 10% de l'interféron, seul traitement approuvé présentant une efficacité modeste.

L'ANSM a alors souligné un besoin thérapeutique non couvert et a évalué que le rapport bénéfice/risque de la prescription était présumé favorable (au vu des résultats d'essais cliniques) pour 2 inhibiteurs des points de contrôle : le **nivolumab OPDIVO®** et le **pembrolizumab KEYTRUDA®**.

Ainsi, depuis juillet 2018, l'ANSM autorise, dans le cadre de RTU :

- Le **nivolumab OPDIVO®** dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète (72).
- Le **pembrolizumab KEYTRUDA®** dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, après résection complète (73).

En effet, dans le cadre de leur AMM, ces 2 inhibiteurs des points de contrôle sont indiqués dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Ainsi, afin de prévenir les récurrences et le développement d'une métastase chez des patients à haut risque de récurrence, OPDIVO® et KEYTRUDA® peuvent désormais être prescrit en tant que traitement adjuvant, dans le cadre de RTU, si le prescripteur estime qu'elle est indispensable pour la prise en charge de ces patients. Pour chacune de ces 2 RTU, un protocole de suivi (PUT) a été mis en place. La population cible d'OPDIVO® dans le cadre de sa RTU est estimée à un maximum de 2 200 patients par an et celle de KEUTUDA® à un maximum de 1 900 patients par an.

Récemment, le **durvalumab IMFINZI®** a obtenu une AMM en septembre 2018, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, **dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1%** des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique 5.1 du RCP). Lors de son évaluation en janvier 2019, la HAS a mentionné son souhait d'interroger l'ANSM afin qu'elle juge de l'opportunité d'élaborer une RTU pour durvalumab en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, sans altération moléculaire (ex : EGFR ou ALK), non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine, **en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où le résultat de ce marqueur n'est pas disponible.**

En effet, au vu d'un besoin médical non couvert et compte tenu des résultats de l'étude clinique PACIFIC, la HAS souhaite que l'ANSM évalue cette possibilité afin d'anticiper d'éventuelles prescriptions hors AMM (74).

3.3 Nouvelle immunothérapie spécifique : cellules CAR-T

L'arsenal thérapeutique en oncologie va être prochainement complété par d'autres médicaments d'immunothérapies spécifiques, les **cellules CAR-T**.

En janvier 2018, les cellules CAR-T ont été reconnues comme **l'avancée thérapeutique de l'année** par la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO ou American Society of Clinical Oncology). En effet, ces nouvelles thérapies peuvent répondre à un besoin thérapeutique majeur. Elles ciblent principalement des patients en rechute ou réfractaire avec un pronostic vital engagé à court terme en situation d'impasse thérapeutique.

3.3.1 Définition

Les cellules CAR-T sont des **produis de thérapie génique**. Ce sont les cellules T (lymphocytes T) du patient, génétiquement modifiées avec un matériel génétique transduit (c'est-à-dire résultant d'un transfert génétique d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice, s'effectuant par l'intermédiaire d'un vecteur) responsable directement de l'effet thérapeutique.

Les cellules CAR-T représentent une approche d'immunothérapie anticancéreuse spécifique, où les cellules du patient sont génétiquement modifiées pour exprimer des récepteurs qui permettront de repérer les antigènes présents sur les cellules tumorales, appelés CAR (Chimeric Antigen Receptor). Il s'agit ainsi de **traitement individualisé** permettant d'obtenir une efficacité anti-tumorale.

La stratégie de thérapie génique utilisée est une stratégie ex-vivo : le transfert du matériel génétique n'est pas réalisé directement chez le patient mais sur des cellules T prélevées du patient puis qui lui sont ensuite réinjectées.

Plusieurs étapes complexes, illustrées sur la Figure 29 suivante, sont nécessaires pour produire ces cellules CAR-T :

- **Prélèvement** des lymphocytes T du patient par leucaphérèse ;
- **Sélection et isolement** des lymphocytes T au sein des cellules sanguines ;

- **Transduction** ex vivo des cellules T du patient avec le vecteur viral codant pour le transgène ;
- **Expansion** des cellules T transduites ;
- **Réintroduction** des lymphocytes T transduits chez le patient, après une phase de lymphodépletion pour éviter les compétitions entre les cellules du patient et les cellules transduites et ainsi permettre leur expansion.

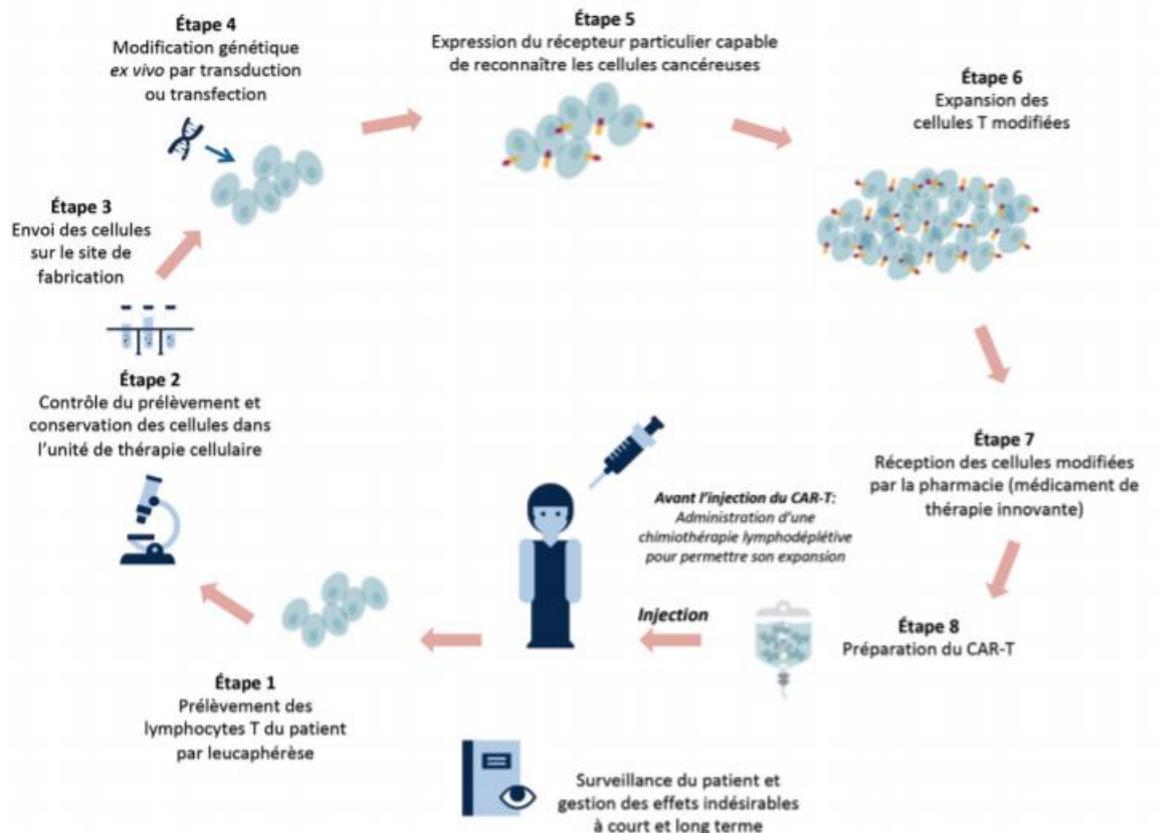


FIGURE 29 : PRINCIPALES ETAPES D'UN TRAITEMENT PAR CELLULES CAR-T (59)

3.3.2 Etat des lieux du développement

Le développement des cellules CAR-T a débuté par les académiques, à l'Université de Pennsylvanie. Aujourd'hui, plusieurs développements en cours sur les cancers hématologiques en particulier (lymphome non Hodgkingien et leucémie aiguë lymphoblastique).

Le développement est aujourd'hui plus avancé pour **Tisagenlecleucel KYMRIA[®]** de Novartis et **Axicabtagene ciloleucel YESCARTA[®]** des laboratoires Gilead. La cible de ces deux cellules CAR-T est le **CD19** qui est exprimé sur les cellules tumorales B uniquement.

Le vecteur viral intégratif de ces deux médicaments code pour un récepteur chimérique dont :

- La partie **extracellulaire** reconnaît l'antigène CD19 des cellules B ;
- La partie **intracellulaire** permet l'activation des lymphocytes T qui vont alors pouvoir détruire les cellules tumorales B.

Aux **Etats-Unis**, ce sont les deux premières cellules CAR-T à avoir obtenu leur mise sur le marché en 2017 :

- KYMRIA[®] a été autorisé par la FDA en août 2017, dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de type B chez des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans, puis une extension pour les patients adultes atteints de lymphomes à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitement ou plus en mai 2018 ;
- YESCARTA[®] a été autorisé par la FDA en octobre 2017, dans le traitement du lymphome.

3.3.3 Accès précoce en France

En France, aucune cellule CAR-T n'est actuellement disponible sur le marché. KYMRIA[®] et YESCARTA[®] sont **en cours d'évaluation**, et ne sont accessibles que par les **voies d'accès précoce**.

3.3.3.1 KYMRIA[®]

En Europe, KYMRIA[®] a obtenu son AMM en août 2018 dans le traitement :

- des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ;
- des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

En France, KYMRIA[®] a obtenu un avis favorable par la CT de la HAS en décembre 2018 dans ces mêmes indications, avec un SMR important et un ASMR modéré pour la 1^{ère} indication mentionnée ci-dessus et mineure pour la 2^{ème} indication (75) (76).

Avant sa commercialisation, les patients en France ont pu bénéficier d'un accès précoce à ce médicament dans le cadre d'études cliniques : l'étude pivot de phase II ELIANA et l'étude de phase II JULIET.

De plus, d'autres patients peuvent aujourd'hui bénéficier de ce nouveau traitement grâce aux autres dispositifs d'accès précoce aux traitements innovants : **ATUc, ATUn et post ATU**.

Entre le 20 janvier 2017 et le 25 décembre 2018, 15 patients ont pu recevoir KYMRIA[®] dans le cadre d'ATUn. KYMRIA[®] a également bénéficié entre juillet 2018 et mars 2019 d'une ATUc, encadré par un PUT, dans le traitement :

- de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement ;
- du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

Fin 2018, 36 demandes d'ATUc avaient été acceptées. Cependant, seulement 9 patients avaient pu recevoir l'injection, car 3 patients avaient abandonné et 24 étaient en attente de traitement (77).

Avant la commercialisation effective de KYMRIA[®] en France, le dispositif de **post ATU** a été mis en place pour les indications AMM ayant fait l'objet d'une ATUc ci-dessus et permet aujourd'hui aux patients français d'accéder à ce traitement de manière précoce.

3.3.3.2 YESCARTA[®]

En Europe, YESCARTA[®] a obtenu son AMM en août 2018 dans le traitement des patients adultes atteints de lymphomes B à grandes cellules, et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement.

En France, YESCARTA[®] a obtenu un avis favorable par la CT de la HAS en décembre 2018 dans cette même indication, avec un SMR jugé important et un ASMR jugé modéré.

Avant sa commercialisation, des patients en France ont pu bénéficier d'un accès précoce à ces médicaments, dans le cadre d'une ATUc entre juillet 2018 et décembre 2018. Fin 2018, 3 patients avaient été inclus dans cette cohorte.

Avant la commercialisation effective de YESCARTA[®] en France, le dispositif de **post ATU** permet aujourd'hui aux patients français d'accéder à ce traitement de manière précoce jusqu'à sa commercialisation effective, dans l'indication AMM ayant fait l'objet d'une ATUc.

3.3.4 De nouveaux challenges

Le traitement par les cellules CAR-T est considéré comme une révolution dans le traitement de certains cancers hématologiques. Les résultats des premiers essais cliniques montrent en effet des taux de réponse très prometteurs.

Aujourd'hui, de nombreuses études sont en cours pour évaluer la potentielle efficacité des cellules CAR-T dans le traitement des tumeurs solides. De plus, de nouvelles générations de cellules CAR-T, avec des améliorations structurelles, sont en cours de développement pour amplifier l'effet. Le nombre important et la diversité des cibles visées par les cellules CAR-T dans les essais cliniques en cours démontrent la variété et la complexité des nouveaux produits qui pourront être disponibles sur le marché dans les années à venir.

A titre indicatif, en juillet 2017, 189 essais cliniques évaluant les cellules CAR-T étaient en cours, représentant environ 7700 patients inclus. L'ensemble de ces essais évalue 34 cibles différentes, principalement dans des indications en hématologie. 39% des essais sont menés chez des patients pédiatriques et 94% des essais concernaient des phases précoces (phase I et I-II).

L'arrivée de ces médicaments en Europe est donc très attendue et doit être anticipée au vu de leurs spécificités (59).

3.3.4.1 Un processus de fabrication complexe

Le processus de fabrication des cellules CAR-T est **complexe et coûteux**. Il fait intervenir de nombreux services hospitaliers : le service clinique d'hématologie, le service d'aphérèse, l'unité de thérapie cellulaire, la PUI et le service de réanimation. Une collaboration étroite entre ces différents acteurs est donc nécessaire pour assurer une sécurisation du circuit des cellules CAR-T.

De plus, en raison de la production individualisée des cellules CAR-T, des patients en attente de traitements sont à prévoir. En effet, le délai médian entre l'aphérèse et l'injection du traitement au patient est d'environ 50 jours.

Afin de réduire les coûts et les **temps de production**, la production de **cellules CAR-T allogéniques « universelles »** à partir des lymphocytes T d'un donneur sain est en développement afin de permettre la standardisation de la production de ces thérapies. Ces cellules standardisées permettraient également d'être disponibles à tout moment pour n'importe quel patient.

Enfin, l'arrêté ministériel du 28 mars 2019 limite l'utilisation des médicaments à base de lymphocytes T génétiquement modifiés, les cellules CAR-T, à certains établissements de santé répondant à un ensemble de critères, afin de garantir la sécurité des patients et la qualité des prélèvements et de l'administration des cellules CAR-T (78).

3.3.4.2 Un profil de sécurité à suivre à moyen et long termes

De nouveaux **effets indésirables** liés à l'utilisation des cellules CAR-T ont été identifiés et sont de différents types : **syndrome de relargage cytokinique** en lien avec l'activation des cellules T, **neurotoxicité** (encéphalopathie, maux de tête, tremblements, anxiété, épilepsie), **cytopénie** (du fait que les cellules CAR-T ciblent les cellules B qui peuvent être tumorales ou saines).

Le suivi en vie réelle de ces médicaments va donc être crucial. De plus, s'agissant d'organismes génétiquement modifiés, il convient d'effectuer un suivi sur le long terme des patients pour compléter les connaissances sur le profil de sécurité des cellules CAR-T, en particulier virologique.

3.3.4.3 Un prix considérable

Aux Etats-Unis, YESCARTA® et KYMRIAH® sont facturés respectivement 373 000 et 475 000 dollars pour une unique injection de cellules CAR-T. En France, dans l'attente du tarif final négocié par le CEPS, le prix de YESCARTA® a été fixé à 350 000 euros par patient et KYMRIAH® à 320 000 euros par patient de manière temporaire.

Malgré leur coût très élevé, si les cellules CAR-T permettent une rémission à vie du patient, leur prix pourrait compenser les coûts engendrés par les rechutes et traitements subséquents, d'autant plus que ces nouveaux traitements ciblent les jeunes patients.

Face à ces coûts élevés, de nouveaux modèles de paiement sont en émergence aux Etats Unis pour faire face à l'arrivée de ces nouveaux traitements. Novartis a conclu un accord de remboursement complet en cas d'échec de traitement à un mois. Ce **système de paiement à la performance**, avec comme critère l'évaluation de la réponse au traitement, permet aux systèmes de santé de payer les industries pharmaceutiques qu'en cas de rémission du patient. La France évalue aujourd'hui la pertinence et la faisabilité de tels contrats, qui dépend notamment du bon choix du critère de performance, du renseignement de registres exhaustifs, et de l'interprétation partagée des résultats.

Les cellules CAR-T sont donc associées à de nombreux enjeux, certains communs avec les médicaments anticancéreux innovants et d'autres spécifiques à la nature même de ces cellules.

Tous ces enjeux devront être pris en compte afin de préparer la mise sur le marché de ces médicaments en France et de maintenir un accès équitable à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

Conclusion

Les **dispositifs français d'accès précoce** au médicament innovant, pour certains uniques en Europe, ont permis de mettre à disposition de patients un grand nombre de médicaments innovants, en amont de leur mise à disposition effective sur le marché. Ces voies d'accès précoces sont particulièrement utilisées dans le domaine de l'**oncologie**, un secteur aux innovations prometteuses, notamment avec l'arrivée des **cellules CAR-T**.

L'accélération de l'accès des patients à ces traitements innovants doit cependant s'effectuer dans un équilibre délicat avec **l'impératif de sécurité des patients** et **l'accompagnement financier** de notre système d'Assurance Maladie.

En effet, ces innovations de rupture incitent à des évolutions de l'organisation de notre système de santé. Leur arrivée bouleverse les pratiques et les prises en charge, autant qu'elle véhicule de l'espoir pour les patients et les professionnels de santé. Afin de maintenir un **accès rapide, équitable et universel** à ces nouveaux traitements, les processus réglementaires qui régissent l'accès au marché, les capacités et les modèles de financement, les approches thérapeutiques historiquement utilisées doivent être repensés, afin d'accueillir avec souplesse ces innovations. L'immunothérapie anticancéreuse doit ainsi être considérée comme un **levier de transformation de notre système de santé**.

C'est notamment dans ce contexte que le gouvernement français a présenté plusieurs mesures visant un accès plus rapide à l'innovation pour les patients, à l'occasion du 8^{ème} conseil stratégique des industries de santé en juillet 2018. Parmi les mesures citées lors de ce conseil, nous pouvons citer **l'accélération des procédures d'autorisation des essais cliniques**, la **réduction des délais des procédures administratives d'accès au marché** et **l'extension des dispositifs d'accès précoce à l'innovation**. Ces mesures seront suivies par une instance de pilotage et de suivi, directement rattachée au Premier ministre.

De plus, en décembre 2018, les députés ont définitivement voté le **PLFSS 2019** dont les dispositions législatives vont dans le sens d'un **accès plus rapide à l'innovation**. Les mesures retenues visent notamment à **élargir l'accès au post ATU**, à **simplifier la négociation du prix des produits sous ATU**, à créer un **dispositif d'accès précoce pour certaines extensions d'indications**, à prévoir la **continuité des traitements lors de la fin de prise en charge précoce** et de permettre au CEPS de **fixer par décision des remises pour les**

médicaments utilisés en association. Ces mesures devraient donc renforcer l'accès précoce aux innovations en France, tout en assurant la pérennité de notre système de prise en charge.

A titre indicatif, un article du PLFSS 2019 visait à instaurer une nouvelle procédure exceptionnelle d'accès à un médicament innovant, intitulée **l'Utilisation Testimoniale Eclairée et Surveillée (UTES) du médicament**. Cette procédure concerne les spécialités pharmaceutiques dès l'issue de la phase I des essais cliniques et prévoit un accès sous conditions : en cas d'absence d'alternative thérapeutique, d'impossibilité pour le patient de bénéficier du traitement dans le cadre des essais cliniques et d'absence de traitement exposant le patient à des conséquences graves, dégradantes ou invalidantes. Ce dispositif visait notamment les patients atteints de maladies neurodégénératives placés dans des situations critiques et prenant la responsabilité d'accepter un traitement innovant, peu évalué.

Cependant, cette nouvelle procédure n'a pas été adoptée car elle ne prévoit pas de prise en charge de ces traitements par l'Assurance Maladie et soulève surtout un fort enjeu de sécurité et d'éthique. En effet, il conduit à mettre à disposition des patients des médicaments très peu évalués et aux effets secondaires méconnus ou sous-évalués (79).

Nous pouvons donc nous attendre à de **nouvelles voies d'accès précoce** avec l'accélération des innovations thérapeutiques et l'urgence de prise en charge de certaines pathologies.

Références bibliographiques

1. who_constitution_fr.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_fr.pdf
2. La Déclaration universelle des droits de l’homme [Internet]. 2015 [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/universal-declaration-human-rights/index.html>
3. HCDH | Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ohchr.org/fr/professionalinterest/pages/cescr.aspx>
4. <http://www.unhcr.ch/htbdoc.nsf/0d55cbfe214125e9.pdf> [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.cetim.ch/legacy/fr/documents/codesc-2000-4-fra.pdf>
5. OMS | Médicaments essentiels [Internet]. WHO. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/
6. Article 35 - Protection de la santé [Internet]. Agence des droits fondamentaux de l’Union européenne. 2015 [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://fra.europa.eu/fr/charterpedia/article/35-protection-de-la-sante>
7. resource.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:88f94461-564b-4b75-ae7f-c957de8e339d.0010.01/DOC_3&format=PDF
8. charte_sociale_europeenne_revisee_0.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://www.cncdh.fr/sites/default/files/charte_sociale_europeenne_revisee_0.pdf
9. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=CBAF3B799C5FDDDD81BDDFB56F20C92C.tplgfr41s_1?idSectionTA=LEGISCTA000006170991&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190106
10. 2001_83_cons2009_fr.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf
11. Code de la santé publique - Article L5121-8. Code de la santé publique.
12. ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
13. Haute Autorité de Santé - Missions de la HAS [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has
14. Haute Autorité de Santé - La commission de la transparence précise et adapte ses principes d’évaluation des médicaments [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments

15. doctrine_10102018.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf
16. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>
17. Code de la sécurité sociale. | Legifrance [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=328F1A7FECB31D04B4819F147170F634.tplgfr27s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006172517&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190112
18. 020718-BilanEco2018-BD_10.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_10.pdf
19. Haute Autorité de Santé - Commission Évaluation Économique et de Santé Publique [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
20. ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf
21. r17-5691.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf>
22. Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie [Internet]. 040, 31989L0105 févr 11, 1989. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1989/105/oj/fra>
23. Code de la sécurité sociale - Article R163-9. Code de la sécurité sociale.
24. 2001_83_cons2009_fr.pdf [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf
25. rapport_activite_commission_transparence_2017.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_commission_transparence_2017.pdf
26. 154000858.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/154000858.pdf>
27. Innovation médicamenteuse en cancérologie - Étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation - Ref : ADONCOG17 [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Innovation-medicamenteuse-en-cancerologie-Etude-internationale-sur-la-definition-et-l-acces-a-l-innovation>

28. [compte_rendu_api_sessionn_transparence_29_mars_2018_vf.pdf](http://www.apiccs.com/media/documents/61/compte_rendu_api_sessionn_transparence_29_mars_2018_vf.pdf) [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: http://www.apiccs.com/media/documents/61/compte_rendu_api_sessionn_transparence_29_mars_2018_vf.pdf
29. Haute Autorité de Santé - Déposer une demande de rencontre précoce [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce
30. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
31. Haute Autorité de Santé - Dépôt de dossier de transparence [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1046750/fr/depot-de-dossier-de-transparence
32. [accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf) [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf
33. [r15-7391.pdf](https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7391.pdf) [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7391.pdf>
34. [20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf](https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf) [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>
35. Règlement (CE) no 4692009 du Parlement européen e.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0469&from=en>
36. [avis002.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis002.pdf) [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis002.pdf>
37. [16800d388b.pdf](https://rm.coe.int/16800d388b) [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://rm.coe.int/16800d388b>
38. Santé M des S et de la. Recherches impliquant la personne humaine [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/>
39. Soumission des projets impliquant la personne humaine [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-sur-personnes/soumission-projets-impliquant-personne-humaine>
40. [Complet2018_Attractivité-France-Recherche-Clinique.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018_Attractivite-France-Recherche-Clinique.pdf) [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018_Attractivite-France-Recherche-Clinique.pdf
41. Phase test : dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26

- mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-test-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/\(offset\)/10](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-test-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/(offset)/10)
42. Proposition de loi relative à l'expertise des comités de protection des personnes [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724_mono.html#toc56
 43. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
 44. reg_2004_726_fr.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
 45. Les nouvelles modalités de demandes des ATU nominatives entrent en application le 17 septembre 2018 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouvelles-modalites-de-demandes-des-ATU-nominatives-entrent-en-application-le-17-septembre-2018-Point-d-Information>
 46. Bilans / Rapports d'activité - ANSM / publications institutionnelles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>
 47. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
 48. Nouvelle mesure d'accès à l'innovation : ATU de cohorte d'extension d'indication pour l'utilisation de Lynparza 100 mg et 150 mg comprimés (olaparib) dans certains cancers gynécologiques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouvelle-mesure-d-acces-a-l-innovation-ATU-de-cohorte-d-extension-d-indication-pour-l-utilisation-de-Lynparza-100-mg-et-150-mg-comprimes-olaparib-dans-certains-cancers-gynecologiques-Point-d-Information#_ftn1
 49. Code de la santé publique - Article R4127-8. Code de la santé publique.
 50. Code de la santé publique - Article L5121-12-1. Code de la santé publique.
 51. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

52. Bouvenot et Serre - Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autori.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/Rapport-Hors-AMM-pour-ANM-vs-26-11-18.pdf>
53. 85e3e53063c941d30fc496872129026a.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/85e3e53063c941d30fc496872129026a.pdf
54. ProgresTherapeutiques-280818-OK-digital-1.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-09/ProgresTherapeutiques-280818-OK-digital-1.pdf>
55. Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
56. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
57. livreblanc-v11-1-pages-par-pages.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.atoutcancer.org/assets/livreblanc-v11-1-pages-par-pages.pdf>
58. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
59. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Rapport - Ref : ETIMMUNO2018 [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
60. Limites et enjeux de la médecine de précision - La médecine de précision [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Limites-et-enjeux>
61. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
62. Baseilhac et al. - KEY WORDS PRICES, COSTS, FUNDING, ACCESS, ANTICA.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-10/Co%20des%20traitements%20anticanc%20A9reux%20-%20Acad%20A9mie%20de%20m%20A9decine.pdf>
63. Besle S. 9. Évolution des essais cliniques précoces en cancérologie : quels effets sur la frontière entre soins et recherche ? [Internet]. La Découverte; 2018 [cité 26 mai 2019].

Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cancer-un-regard-sociologique--9782707195784-page-134.html>

64. Accès aux nouveaux traitements - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Acces-aux-nouveaux-traitements>
65. Essais cliniques : principes éthiques et réalités de terrain | Éthique et Cancer [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ethique-cancer.fr/publications/essais-cliniques-principes-ethiques-realites-terrain>
66. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
67. yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf
68. CT-15891_OPDIVO_PIC_EI_LHC_Avis3_CT15891.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15891_OPDIVO_PIC_EI_LHC_Avis3_CT15891.pdf
69. CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf
70. CT-16584_BAVENCIO_PIC_INS_Avis3_CT16584.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16584_BAVENCIO_PIC_INS_Avis3_CT16584.pdf
71. L'ANSM octroie une ATU de cohorte d'extension d'indication pour l'utilisation de Tecentriq (atezolizumab) dans le cancer bronchique à petites cellules - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-octroie-une-ATU-de-cohorte-d-extension-d-indication-pour-l-utilisation-de-Tecentriq-atezolizumab-dans-le-cancer-bronchique-a-petites-cellules-Point-d-Information>
72. cteval392_reco_rtu_annexe_opdivo_cd_2018_09_05.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval392_reco_rtu_annexe_opdivo_cd_2018_09_05.pdf
73. cteval391_reco_rtu_annexe_keytruda_cd_2018_09_05.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval391_reco_rtu_annexe_keytruda_cd_2018_09_05.pdf
74. CT-17432_IMFINZI_PIC_INS_Avis2_CT17432.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17432_IMFINZI_PIC_INS_Avis2_CT17432.pdf

75. kymriah_lal_pic_ins_avis3_ct17202.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_lal_pic_ins_avis3_ct17202.pdf
76. kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf
77. KYMRIA H 1,2 x 106 – 6 x 108 cellules dispersion pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/KYMRIA H-1-2-x-106-nbsp-6-x-108-nbsp-cellules-dispersion-pour-perfusion>
78. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
79. N° 1440 tome 1 - Rapport, en nouvelle lecture, sur le projet de loi de financement de la sécurité sociale, modifié par le Sénat, pour 2019 (n°1408). [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/rapports/r1440-t1.asp>

Résumé

Le parcours d'accès du médicament au marché et des patients au médicament innovant résulte d'un parcours réglementé, sécurisé, qui comprend plusieurs étapes. Après avoir fait l'objet d'une phase de recherche et de développement, le médicament innovant est évalué par les autorités compétentes afin d'obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché. En France, le médicament est ensuite évalué par la Haute Autorité de Santé pour définir son taux de remboursement et par le Comité Economique des Produits de Santé pour déterminer son prix. Ce n'est qu'à l'issue de ces étapes, que le médicament innovant sera mis à disposition des patients de manière effective. Nous pouvons cependant constater certaines lenteurs, lourdeurs administratives et certains freins qui affectent cette voie de droit commun et qui impactent directement le droit d'accès des patients au médicament.

En France, ces limites d'accès aux innovations via la voie de droit commun sont à relativiser du fait d'autres canaux d'accès précoce au médicament : les essais cliniques, les Autorisations Temporaires d'Utilisation et les Recommandations Temporaires d'Utilisation. Ces voies d'accès, très encadrées, permettent de mettre à disposition de patients un médicament innovant, en amont de sa mise à disposition effective sur le marché.

Ces voies d'accès précoces sont particulièrement utilisées dans le domaine de l'oncologie, un secteur aux innovations prometteuses, notamment avec l'arrivée de l'immunothérapie spécifique. L'accélération de l'accès des patients à ces traitements innovants doit cependant s'effectuer dans un équilibre délicat avec l'impératif de sécurité des patients et l'accompagnement financier de notre système d'Assurance Maladie.

L'arrivée récente des cellules CAR-T, une nouvelle immunothérapie spécifique, bouleverse ainsi les pratiques et les prises en charge de notre système de santé. Afin de maintenir un accès rapide, équitable et universel à ces nouveaux traitements, notre système de santé va donc devoir s'adapter pour accueillir avec souplesse ces innovations.

Mots clés

Médicament innovant – Accès précoce – Essai clinique – ATU – RTU – Innovation de rupture – Immunothérapie spécifique – Oncologie – Cellules CAR-T

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.