



MÉDICAMENTS INNOVANTS : CONSOLIDER LE MODÈLE FRANÇAIS D'ACCÈS PRÉCOCE

Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale

Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de

M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, rapporteurs

L'accélération des innovations médicamenteuses, notamment dans le champ de l'oncologie (immunothérapies, thérapies ciblées...), ouvre des **espoirs formidables pour les patients**. La rapidité de l'accès aux traitements les plus prometteurs constitue, dans ce contexte, un enjeu crucial.

Si notre pays s'est doté il y a plus de vingt ans d'une **politique pionnière et ambitieuse** en matière d'accès précoce aux médicaments, ce « modèle français » montre aujourd'hui des **signes de fragilisation**. Quels sont les freins ? Comment rétablir l'attractivité de la France ?

Vos rapporteurs ont examiné chaque étape de la chaîne d'accès des patients aux médicaments, des **essais cliniques** à la **commercialisation** des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché (AMM), en passant par le système spécifique et dérogatoire des **autorisations temporaires d'utilisation (ATU)** qui constitue la « tête de proue » de notre politique d'accès précoce en offrant une voie d'accès à des médicaments en amont de leur autorisation de mise sur le marché.

I. Consolider le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) en l'adaptant aux réalités nouvelles de l'innovation

Quasiment unique en Europe, le dispositif des ATU a permis depuis 1994 de mettre un grand nombre de médicaments innovants à la disposition des malades atteints de pathologies graves et en situation d'impasse thérapeutique, parfois **plus d'un an avant la délivrance de l'AMM**.

Ce mécanisme est **unaniment plébiscité** par les acteurs de la santé : les patients bénéficient d'un gain de chances considérable, tandis que la prise en charge par l'assurance maladie sur la base d'une indemnité fixée librement par les laboratoires constitue un point d'attractivité majeur.

Avec l'arrivée d'innovations coûteuses (traitements contre l'hépatite C et le cancer), son **coût a explosé**, atteignant **un milliard d'euros par an en 2014 et 2016**, contre 110 millions d'euros jusqu'en 2013. Trois principales difficultés ont été identifiées.

- *Les extensions d'indication, « trou dans la raquette » majeur du dispositif*

Le cadre des ATU rencontre aujourd'hui ses **limites scientifiques** : il ne permet pas les **extensions d'indication**, alors que le mode d'action des nouveaux médicaments d'immunothérapie contre le cancer permet le développement rapide d'indications successives. En conséquence, le mécanisme ne garantit pas à tous les patients de recevoir le traitement disponible le plus efficace.

- *Un régime de régulation financière devenu excessivement complexe*

L'**article 97 de la LFSS pour 2017** a prévu un nouveau mode de régulation financière : le remboursement rétroactif de la différence entre l'indemnité fixée par les laboratoires pendant l'ATU et le prix du médicament fixé après son AMM repose désormais sur une **prévision des volumes de vente pour les trois années** suivant la sortie du dispositif. La complexité de ce mode de calcul **remet en cause la lisibilité du système et pourrait éroder son attractivité**, en particulier pour les entreprises de biotechnologies qui constituent des acteurs majeurs de l'innovation.

- *La question du suivi des produits concernés*

Tous les médicaments sous ATU ne constituent pas des ruptures d'innovation. Cette situation n'est satisfaisante ni pour les industriels qui se voient contraints de rembourser des montants importants à l'assurance maladie, ni pour les pouvoirs publics qui versent des tarifs élevés ne correspondant pas toujours au service thérapeutique rendu.

Un **meilleur suivi de l'efficacité des produits en vie réelle** permettrait de payer l'innovation au juste prix, de bénéficier de données cliniques précieuses, et, pour les laboratoires, d'accéder à une valorisation commerciale plus rapide et sécurisée.

Propositions pour restaurer l'attractivité et l'efficacité des ATU :

1. Rendre le dispositif plus rapide et plus souple, mais révisable à tout moment sur la base des données obligatoirement produites au cours des phases d'ATU et de post-ATU
2. Autoriser les initiations de traitement après la délivrance de l'AMM pour les ATU nominatives
3. Délivrer les ATU par indication et non plus par produit, de manière à couvrir les situations d'extension d'indication survenant après la délivrance de la première AMM
4. Revenir sur le mode de calcul complexe de la remise rétroactivement versée par les laboratoires au titre de la récupération sur l'indemnité de la phase d'ATU, prévu par l'article 97 de la LFSS pour 2017

II. Fluidifier l'accès de droit commun aux médicaments innovants après leur autorisation de mise sur le marché• *La France à la traîne de l'Europe ?*

Après l'obtention de l'AMM - au niveau européen pour les produits innovants - la commercialisation des médicaments suit en France une **procédure séquencée** : en vue de leur admission au remboursement, les produits sont d'abord évalués par la Haute Autorité de Santé (HAS) puis leur prix est fixé dans un cadre conventionnel.

Cette procédure doit durer en théorie **180 jours**. D'après des données de la fédération européenne des entreprises pharmaceutiques (Efpia), le délai moyen entre l'AMM et la commercialisation est passé de **408 jours** sur la période 2011-2014 à **530 jours** sur la période 2014-2016, ce qui classe la France loin derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni ou encore l'Italie.

Si ces données, à défaut d'un indicateur partagé suivi par les pouvoirs publics, sont à analyser avec précaution (ainsi elles n'intègrent pas les ATU, ce qui contribue à dégrader le classement relatif de la France), elles illustrent néanmoins des freins réels.

• *Quels sont les freins ?*

La **phase d'évaluation** par la HAS est rigoureuse mais ses **modalités sont réinterrogées** : les AMM, délivrées à un stade de plus en plus précoce sur la base de données immatures, conduisent à une forme de « pari ». Pour les industriels, en résulterait parfois un excès de prudence. Des incompréhensions résultent par ailleurs de critères d'évaluation jugés imprévisibles, et pas toujours adaptés aux spécificités des maladies rares.

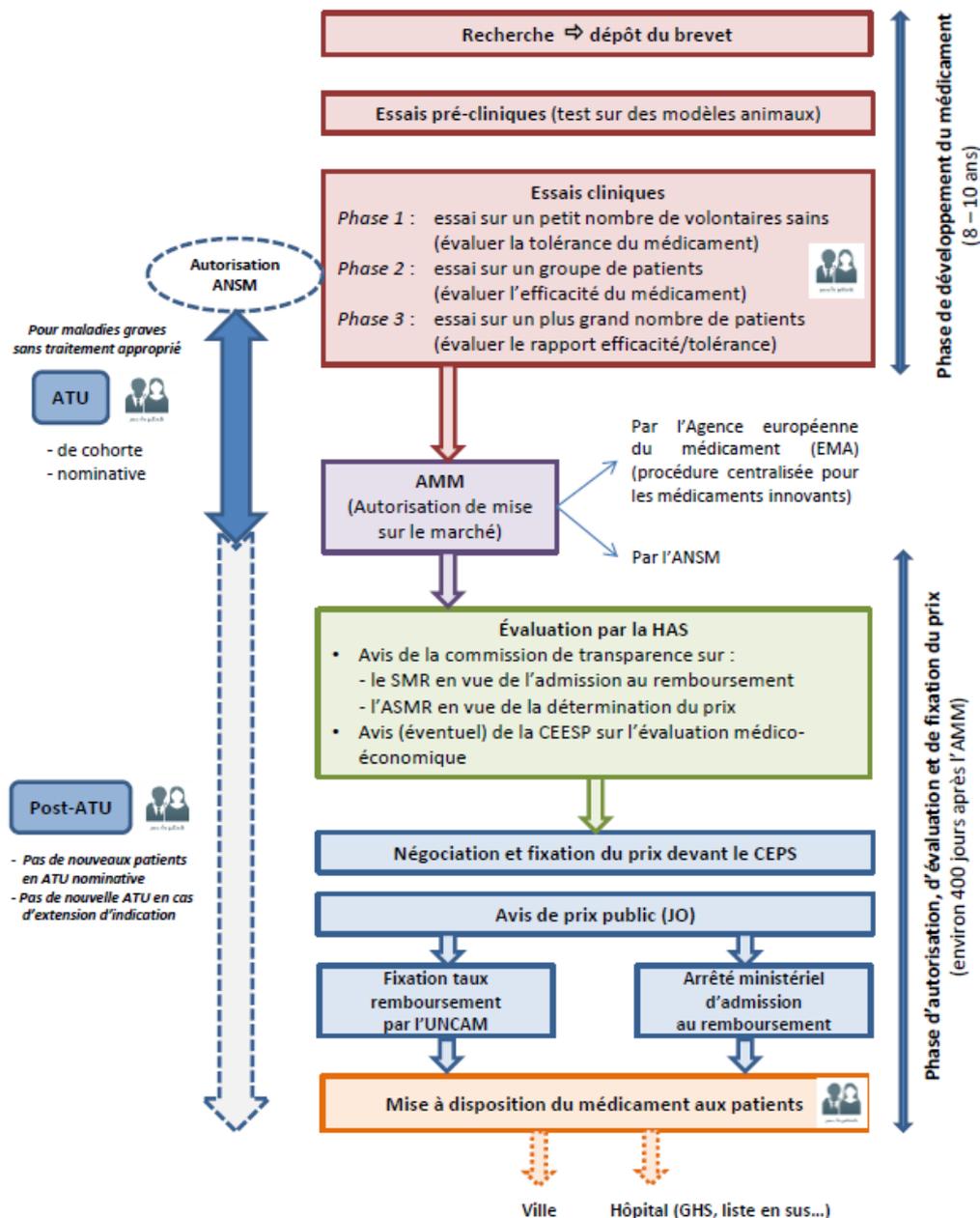
Mais les **tensions et difficultés se concentrent sur la phase de fixation des prix**, avec un **durcissement des positions** de part et d'autre : les exigences de prix des industriels sont jugées trop élevées voire extravagantes, tandis que ceux-ci considèrent que l'innovation n'est pas toujours reconnue, valorisée et rémunérée à sa juste valeur.

Le sentiment général est celui d'un **système qui subit l'innovation** et son coût et dont les **procédures standardisées sont devenues inadaptées au contexte actuel de l'innovation**.

Propositions pour anticiper l'innovation, renouer la confiance entre les acteurs et mieux adapter la grille de lecture aux besoins :

5. Structurer un cadre pérenne d'échanges pour anticiper sur les innovations à venir susceptibles d'impacter le système de santé
6. Envisager une procédure accélérée d'accès au marché pour des produits innovants fléchés comme prioritaires
7. Refonder les critères de l'évaluation du médicament pour renforcer leur lisibilité
8. Développer l'évaluation médico-économique des médicaments innovants, pour prendre en compte les économies qu'ils sont susceptibles de générer ; intégrer les spécificités des médicaments orphelins
9. Envisager, pour des médicaments prometteurs insuffisamment développés, la possibilité d'un remboursement temporaire, conditionné à l'apport de données supplémentaires après l'AMM
10. Expérimenter, sur des périmètres d'abord restreints, de nouveaux modes de fixation des prix plus souples et plus fins (prix différenciés par indication ou selon l'association avec d'autres produits, prix plus évolutifs en fonction de l'efficacité en vie réelle, enveloppe globale et pluriannuelle par pathologie)
11. Améliorer le cadre de régulation des prescriptions hors-AMM, sur la base de référentiels nationaux de bon usage, pour sécuriser et rendre plus réactif l'accès aux thérapeutiques adaptées en particulier pour des maladies rares ou certaines situations « de niche »

Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament



III. Garantir l'équité d'accès des patients aux innovations

- Les médicaments onéreux à l'hôpital : un mode de prise en charge fragilisé

La « liste en sus » permet une prise en charge à 100 % des médicaments onéreux, facturés en sus des prestations hospitalières. **Essentiel à la diffusion des innovations à l'hôpital**, cet outil représente une dépense de 3 milliards d'euros en 2016, 23 % de plus qu'en 2009.

Son évolution dans le temps montre des limites et des dysfonctionnements largement partagés : les critères d'inscription et de radiation des médicaments sur cette liste sont contestés et jugés trop rigides, au point de remettre en cause l'équité d'accès des patients à certains traitements, selon l'établissement de santé où ils sont traités ou leur mode de prise en charge.

- Les enjeux émergents relatifs au financement des actes de biologie innovants

Les tests dits « compagnons » sont indispensables au développement de la médecine de précision en oncologie. L'enjeu est majeur en termes de pertinence des soins et pour la qualité de vie des patients, en permettant notamment des « désescalades thérapeutiques ».

Toutefois, le mode de prise en charge de ces tests, dans le cadre du RIHN (référentiel des actes innovants hors nomenclature), est un frein à leur développement : en raison d'un effet de « goulot d'étranglement », cette enveloppe annuelle de 380 millions d'euros ne permet pas de financer l'ensemble des actes réalisés par les établissements de santé, d'où des pratiques différenciées.

Propositions pour une gestion plus dynamique de la liste en sus et du RIHN :

11. Réformer la liste en sus : revoir les critères d'inscription et de radiation
12. Responsabiliser en parallèle les prescripteurs en créant à titre expérimental un mécanisme d'intéressement à la juste prescription des produits figurant sur la liste en sus
13. Anticiper les sorties de liste en sus en programmant une baisse des prix voire une revalorisation plus régulière des groupes homogènes de séjour (GHS)
14. Accélérer et fluidifier l'inscription des actes de biologie innovants à la nomenclature

IV. Conforter le rôle des essais cliniques dans l'accès précoce des patients aux traitements innovants

- *L'attractivité de la France pour la recherche clinique : un sentiment de décrochage*

Les essais cliniques, en particulier précoces, sont devenus **l'un des moteurs de l'innovation thérapeutique** et font désormais souvent partie intégrante des soins.

Or, dans un contexte de **compétition internationale** accrue, l'attractivité de la France dans ce domaine suscite des réactions mitigées, voire contradictoires. Si la **qualité de la recherche française** est à juste titre reconnue, un **sentiment général de décrochage** prédomine. La France paraît ainsi en position de stagnation dans une Europe qui décroît face à des concurrents comme les États-Unis ou la Chine.

- *Des freins administratifs et organisationnels*

De l'avis général, la **longueur des procédures d'autorisation des essais cliniques** et leur caractère inadapté aux enjeux de l'innovation constituent l'un des principaux freins au renforcement de l'attractivité de notre pays. Chacun appelle de ses vœux la **poursuite des adaptations organisationnelles déjà amorcées**, en particulier au regard des règles européennes qui imposent de nouveaux délais d'évaluation par les comités de protection des personnes (CPP) et l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Dans ce contexte, la réflexion sur le principe d'une « utilisation testimoniale éclairée et surveillée » voté par le Sénat dans le cadre du PLFSS pour 2018 mérite par ailleurs d'être poursuivie.

Propositions pour consolider l'attractivité de la France en matière d'essais cliniques :

16. Renforcer les comités de protection des personnes (CPP) et leur expertise, notamment par l'adaptation du système du tirage au sort en prévoyant que celui-ci s'applique à un groupe restreint de CPP spécialisés en fonction du domaine concerné par l'essai clinique
17. Augmenter les moyens de l'ANSM dédiés à l'instruction des essais cliniques précoces et poursuivre l'optimisation de la procédure de gestion des essais cliniques
18. Poursuivre la simplification et la généralisation de la convention unique



Catherine Deroche
Rapporteuse
Sénatrice du
Maine-et-Loire
(Groupe Les
Républicains)



Yves Daudigny
Rapporteur
Sénateur de l'Aisne
(Groupe socialiste et
républicain)



Véronique Guillotin
Rapporteuse
Sénatrice de
Meurthe-et-Moselle
(Groupe RDSE)



Commission des affaires sociales – <http://www.senat.fr/commission/soc/index.html>
15, rue de Vaugirard 75291 Paris Cedex 06 – 01 42 34 20 84
secrétaires.affaires-sociales@senat.fr



Le présent document et le rapport complet n° 569 (2017-2018) sont disponibles sur le site du sénat : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>