

Accès à l'innovation en France, de la recherche clinique à la commercialisation d'une molécule d'intérêt.

Le programme de découverte d'un médicament est un procédé long et complexe, dont l'intervalle de temps entre l'identification d'une cible thérapeutique et l'autorisation de mise sur le marché du médicament varie entre 12 à 15 ans avec un coût approximatif de près d'un milliard d'euros [5]. La recherche biomédicale est définie selon le Code de la Santé Publique Article R1121-1 comme étant « *des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :... 2° 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* ».

La France représente un pays très attracteur et demandeur dans le domaine de la recherche clinique en oncologie. Les différentes stratégies décennales de lutte contre le cancer ont, ces dernières années, pour but de promouvoir la recherche dans les établissements publics et permettre un accès équitable sur le territoire français à l'innovation. Le nombre d'essais cliniques ne cesse de s'accroître en France, avec une augmentation de 60 % en près de 10 ans [6]. Ces essais représentent un impact majeur dans la prise en charge des patients en oncologie en participant à l'innovation thérapeutique et en offrant une possibilité de traitement pour des patients en impasse thérapeutique.

a. Les différentes phases de la recherche clinique

i. La découverte d'un candidat-médicament

La volonté de créer un programme de développement d'un médicament apparaît à la suite d'un constat initial d'un besoin clinique dans une pathologie et à l'identification d'une cible thérapeutique. La recherche initiale d'une cible thérapeutique, s'appuyant sur diverses sources notamment des publications issues de recherches universitaires, permet de valider l'hypothèse qu'une molécule puisse activer ou inhiber cette cible thérapeutique (gène ou protéine par exemple). La liaison entre une molécule d'intérêt et la cible devra induire un effet thérapeutique *in vitro* dans un premier temps puis *in vivo* pour traiter la pathologie concernée [5].

Une fois que cette cible thérapeutique ait été validée, il existe de nombreux procédés (le screening, le criblage à haut débit, modélisation moléculaire, etc.) pour définir le meilleur candidat-médicament susceptible d'avoir une action thérapeutique choisie. Des études précliniques sont réalisées dans un second temps sur des modèles *in vitro*, *in silico* et *in vivo* (modèle animal) [7] avec le ou les candidats médicament sélectionnés dans le but de s'assurer de l'innocuité et des paramètres pharmacocinétiques avant les premières administrations chez l'homme lors des études cliniques.

ii. Mise en place des essais cliniques

L'objectif des études cliniques chez l'homme va être, d'une part, de s'assurer de la sécurité d'utilisation du candidat médicament et, d'autre part, de démontrer son efficacité en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par l'ANSM. Ces études cliniques sont la partie la plus longue du processus rigoureux de développement d'un médicament. Elles se caractérisent en 4 phases avec, pour chacune d'entre elle, des objectifs distincts (Figure 1).

VERS DE NOUVELLES PRATIQUES DE RECHERCHE ET D'ESSAIS CLINIQUES

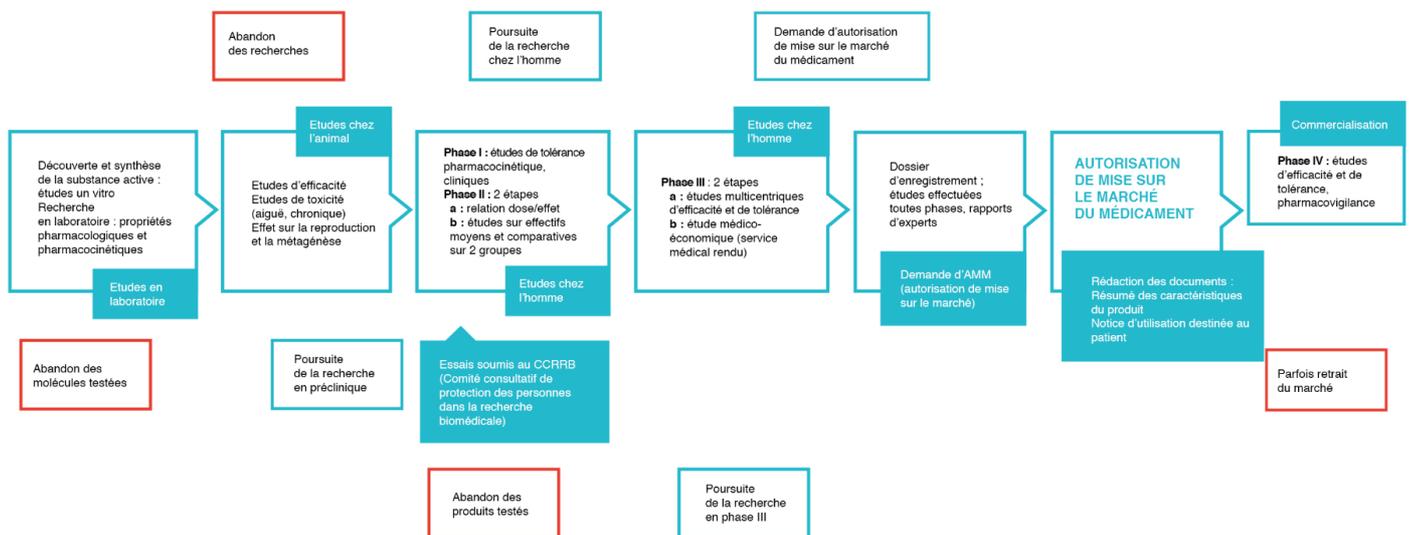


Figure 1 : Description des étapes de la recherche clinique [8].

L'essai de phase I, ou essai de phase précoce, constitue la première administration du candidat-médicament chez l'homme. Cette phase dure en moyenne quelques mois. Elle permet d'évaluer la tolérance en déterminant les effets indésirables du médicament étudié sur un nombre restreint de volontaires sains ou sur des patients en impasse thérapeutique en oncologie, environ 20 à 100. Une escalade de dose est réalisée, lors de la phase I, pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination) ainsi que la dose maximale tolérée, correspondant à la dose minimale à laquelle on observe la survenue inacceptable limitant la dose. Les premiers résultats obtenus sur la tolérance et sur la pharmacocinétique du traitement administré chez l'homme vont servir de base pour définir un ou plusieurs schémas d'administration et la posologie pour les phases suivantes d'essais cliniques. Elle représente une étape majeure dans la recherche clinique en oncologie, car on estime que près de 90 % des études de phase I concluent à un échec pour toxicité majeure [9].

L'essai de phase II est la phase dite « de preuve de concept ». Cette phase peut durer de quelques mois à deux ans. L'objectif de cette phase de recherche clinique est d'évaluer le bénéfice thérapeutique du candidat-médicament sur un plus grand nombre de patients, environ 100 à 300 patients. Elle permet de rechercher, cette fois-ci, la dose minimale efficace et le profil de tolérance de la molécule sur la population-cible. Ce type d'étude peut être comparatif, c'est-à-dire que l'un des objectifs de l'étude est de mettre en évidence un bénéfice statistiquement significatif par rapport au second bras comparatif, un placebo ou un traitement référent. Cette étude à but comparative sera randomisée et pourra être réalisée en double aveugle pour éviter tous biais.

L'essai de phase III représente la dernière étape avant la mise sur le marché du traitement. Ce sont des essais randomisés, multicentriques, en double aveugle et réalisés sur une cohorte de patients plus importante, près de 1 000 patients. L'objectif est de réaliser une comparaison du bénéfice thérapeutique (efficacité et sécurité) entre le traitement étudié et une ou plusieurs thérapies approuvées comme standard thérapeutique par des sociétés savantes ou un placebo en l'absence de thérapies validées dans l'indication. Les résultats de la phase III comparative représentent l'élément central de l'évaluation de la balance bénéfice-risque du candidat-médicament pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et pour la détermination du taux de remboursement par l'Assurance Maladie. Selon un article américain, seulement 3,4% des candidats médicaments en oncologie obtiennent un accord de commercialisation par la Food and drugs administration (FDA) à l'issue des résultats de la phase III [10].

La phase IV correspond à une étude, au long terme, sur l'utilisation du traitement en vie réelle après l'AMM. Elle permet de réaliser un suivi des événements indésirables grâce au réseau de surveillance (pharmacovigilance) mis en place par l'ANSM permettant aux usagers et aux professionnels de santé de déclarer tous les événements indésirables graves ou non, connus ou non survenus après l'utilisation du traitement. Cette phase IV permet notamment de repreciser le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP), de rajouter des mises en garde ou des contre-indications, mais aussi justifier certaines mesures comme le retrait du médicament sur le marché.

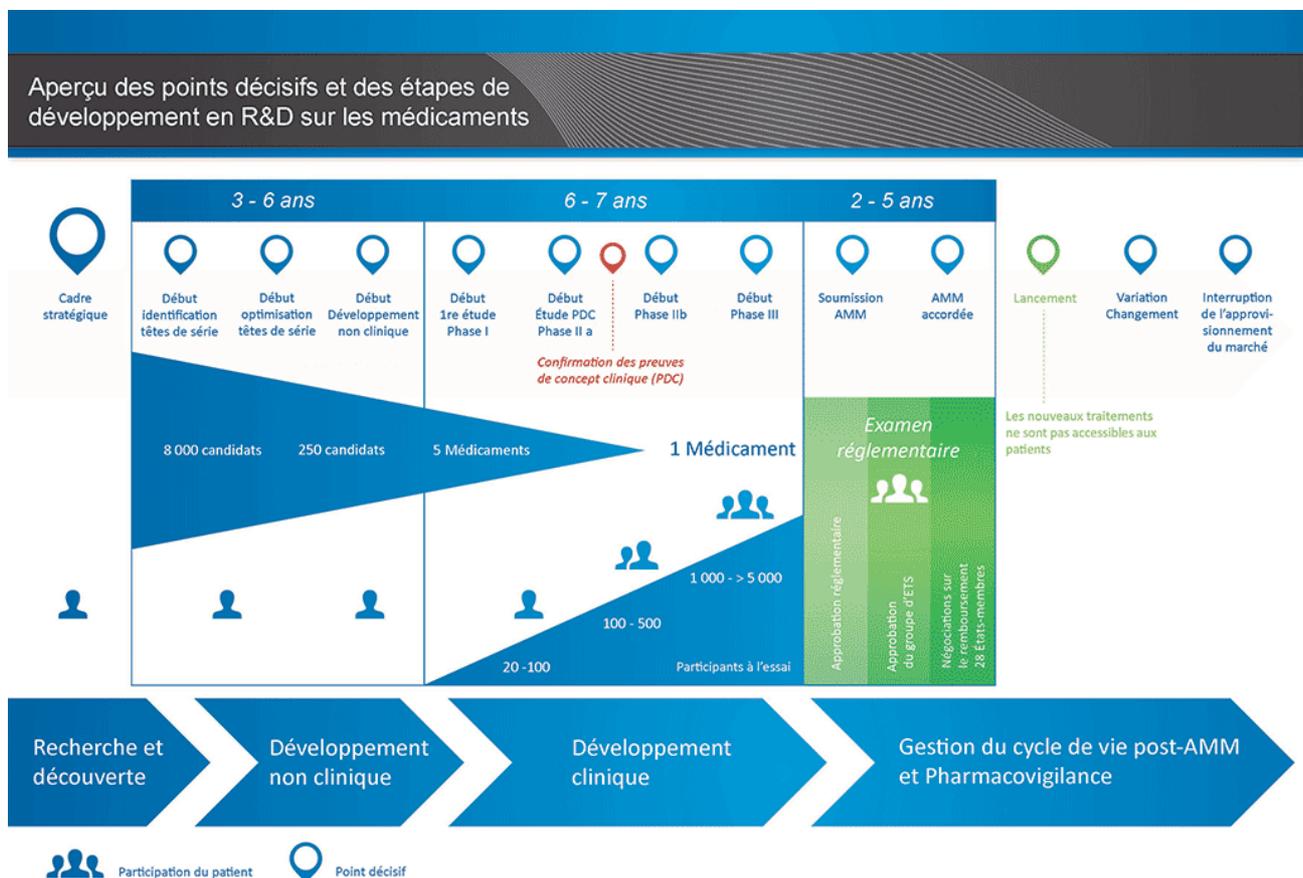
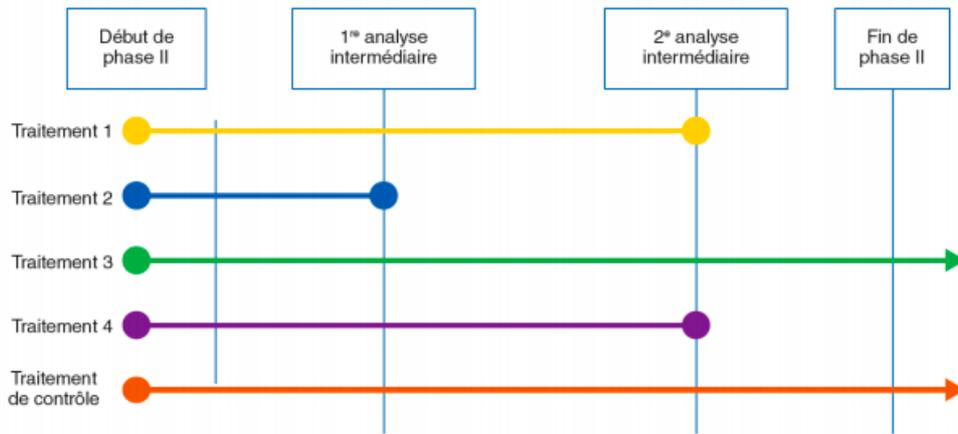


Figure 2 : Description de la mise en route d'une étude clinique [11].

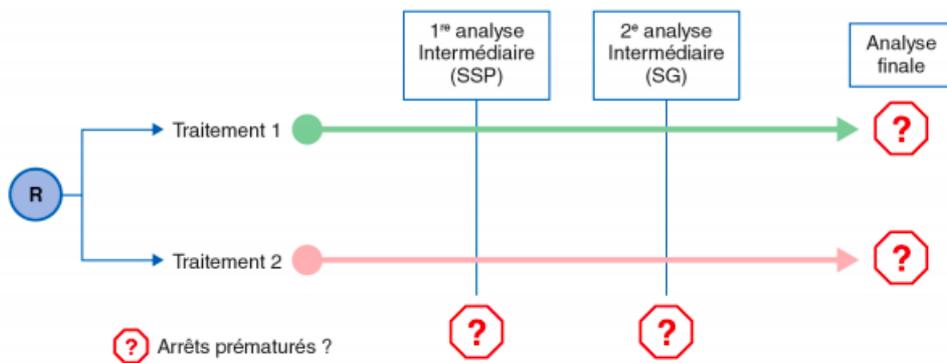
Les modèles d'essais présentés ci-dessus sont des modèles en théorie rigide et fixe, mais en pratique, plusieurs évolutions au niveau des designs des études ont permis, ces dernières années, soit (Figure 3) :

- De réduire le temps de mise de développement en fusionnant par exemple les phases d'essai cliniques. Pour de nombreux essais, les phases I/II, I/III ou II/III sont couplés, avec une réévaluation des résultats avant l'ouverture de la seconde phase.
- De réajuster la méthodologie des essais afin, si la méthode statistique l'autorise, d'adapter un paramètre tel que le nombre de cohorte, la taille de l'échantillon, les critères d'inclusion et exclusion de l'essai en fonction des résultats des analyses intermédiaires. On parle de « design » adaptatif. Ce type d'essai permet donc de mieux appréhender les contraintes et le risque d'échec d'un traitement lors de sa phase de développement précoce, mais aussi de permettre un arrêt précoce dans certaines cohortes lorsque les analyses intermédiaires en sous-groupe démontrent un rapport bénéfice/risque négatif. Il existe deux types d'essai à design adaptatif notamment utilisé en oncologie : les essais *basket* et les essais *umbrella*.

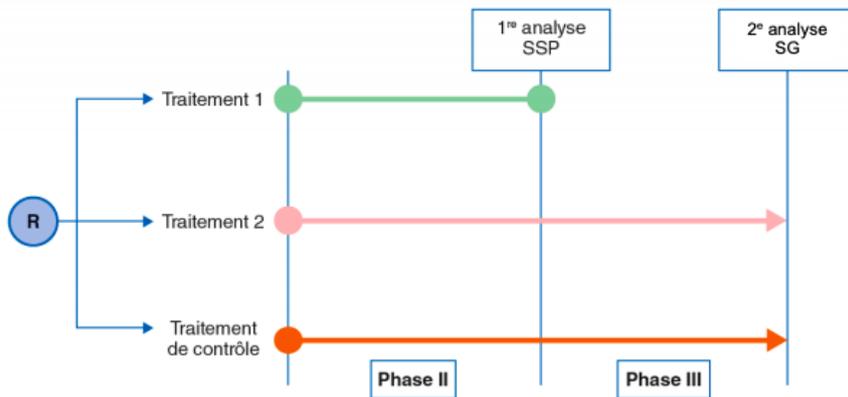
Méthodologie Phase II à plusieurs bras et plusieurs étapes



Permet de tester en parallèle plusieurs traitements et le traitement de référence



Permet un arrêt précoce pour futilité sur la base d'une analyse intermédiaire



Permet de comparer le meilleur traitement expérimental au traitement de référence

Figure 3 : Exemple de méthodologie d'une étude de phase II à design adaptatif [12].

Jusqu'à l'ouverture du prochain portail européen sur les essais cliniques, l'évaluation des essais cliniques est propre à chacune des agences de santé au niveau européen. En France, l'ANSM est désignée comme autorité compétente pour l'instruction et l'évaluation des essais cliniques. En réponse à l'augmentation récente du nombre des essais en oncologie, une optimisation de l'évaluation de ces dossiers a été réalisée afin de favoriser un accès plus rapide à l'innovation en France en réduisant les délais d'évaluation.

L'évaluation d'un dossier d'essai clinique repose, selon l'article R.1123-28 du Code de la Santé publique sur une évaluation de la sécurité et de la qualité des produits et sur la surveillance des patients inclus. La méthodologie de cette optimisation des essais cliniques est basée sur une analyse de risque multidisciplinaire de la notion de perte de chance dépendante des standards validés dans la pathologie concernée, sur les données de sécurité du candidat-médicament évalué, le design de l'essai clinique et la population concernée [13].

En fonction de ces 4 critères, un score de cotation permet de définir la criticité de l'essai et le type d'évaluation associée. Selon le score de cotation, l'évaluation peut être de :

- Type A : criticité 3 à 4. L'analyse du dossier est pluridisciplinaire, avec l'intervention d'évaluateur clinique, non clinique, en qualité biologique et pharmacocinétique. L'analyse de perte de chance pour les patients à être inclus dans l'essai doit être rediscuté avec un expert externe dans la pathologie concernée et/ou en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Type B : criticité 2 à 3. L'analyse du bénéfice/risque repose uniquement sur la notion de perte de chance qui doit être rediscutée avec un expert externe dans la pathologie concernée et/ou en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Type C : criticité 1 à 2. L'analyse du dossier repose sur une évaluation de la sécurisation de l'essai clinique.
- Type D : criticité 0 à 1. Cette évaluation correspond à une absence de risque identifié sur la sécurité, la population exposée et la notion de perte de chance. Le dossier d'essai clinique est accepté immédiatement.

Un niveau de pharmacovigilance de l'essai est, par la suite, déterminé pour évaluer le niveau de surveillance à réaliser une fois les inclusions seront ouvertes. Ces niveaux varient de 1 à 3, le niveau 3 étant le niveau de surveillance le plus haut.

Selon une étude réalisée au sein de l'ANSM, cette méthodologie a réduit de moitié les délais d'évaluation des essais cliniques estimés en moyenne à 68 jours de 2014 à 2018 [13]. Sur la période de 2018 à 2019, le délai moyen d'évaluation des essais cliniques était estimé à 34 jours. Cette méthodologie d'analyse de risque multidisciplinaire a permis de réduire considérablement les délais d'évaluation des essais cliniques et d'accélérer l'accès à l'innovation thérapeutique.

iii. Recherche clinique en oncologie en France :

Une meilleure appréhension des mécanismes oncogénétiques ainsi que le besoin de faciliter et d'accélérer la recherche clinique dans le domaine de la thérapie ciblée, ont permis le développement de nouveaux designs dans la recherche clinique [14]. Ces nouveaux designs d'essais permettent de cibler une sous-population précise de patients afin de leur proposer une nouvelle approche thérapeutique sur les bases d'une expression, altération ou mutation génomique sur leur histologie tumorale grâce aux progrès récents en biologie moléculaire [15] [16]. On parle alors d'approche agnostique, cela signifie que l'hypothèse thérapeutique de la molécule étudiée est fondée sur le diagnostic d'une altération ou d'une mutation moléculaire indépendamment de l'histologie et de la localisation tumorale. Le modèle de ces essais repose donc sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques en stratifiant les patients selon un profil moléculaire identique.

- Essai type *umbrella* (ou parapluie, figure 4) : plusieurs traitements en monothérapie ou en association sont étudiés sur un même contexte clinique mais l'évaluation de l'efficacité s'effectue en sous-groupe de population selon des facteurs de risque moléculaires ou des facteurs de risque prédictifs.
- Essai type *basket* (ou panier, figure 5) : le principe de ce type d'essai est d'étudier l'efficacité d'une thérapie ciblée sur plusieurs pathologies avec des altérations génomiques communes, ou grâce à l'expression de biomarqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie.

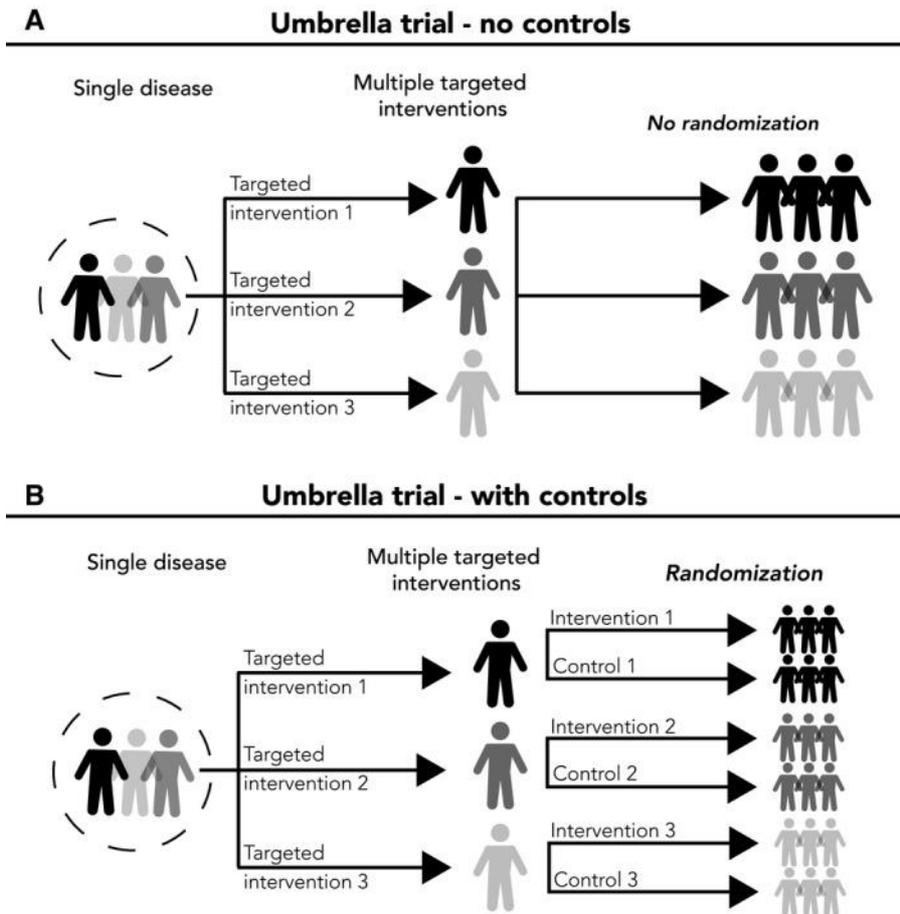


Figure 4 : Design type d'un essai de type *umbrella* [17].

Ces deux types d'essais, particulièrement utilisés en oncologie, sont des nouvelles catégories d'essais cliniques tant sur leur méthodologie que sur leur concept. Ils offrent la possibilité d'adapter les modèles de recherche clinique aux récents progrès réalisés en médecine moléculaire.

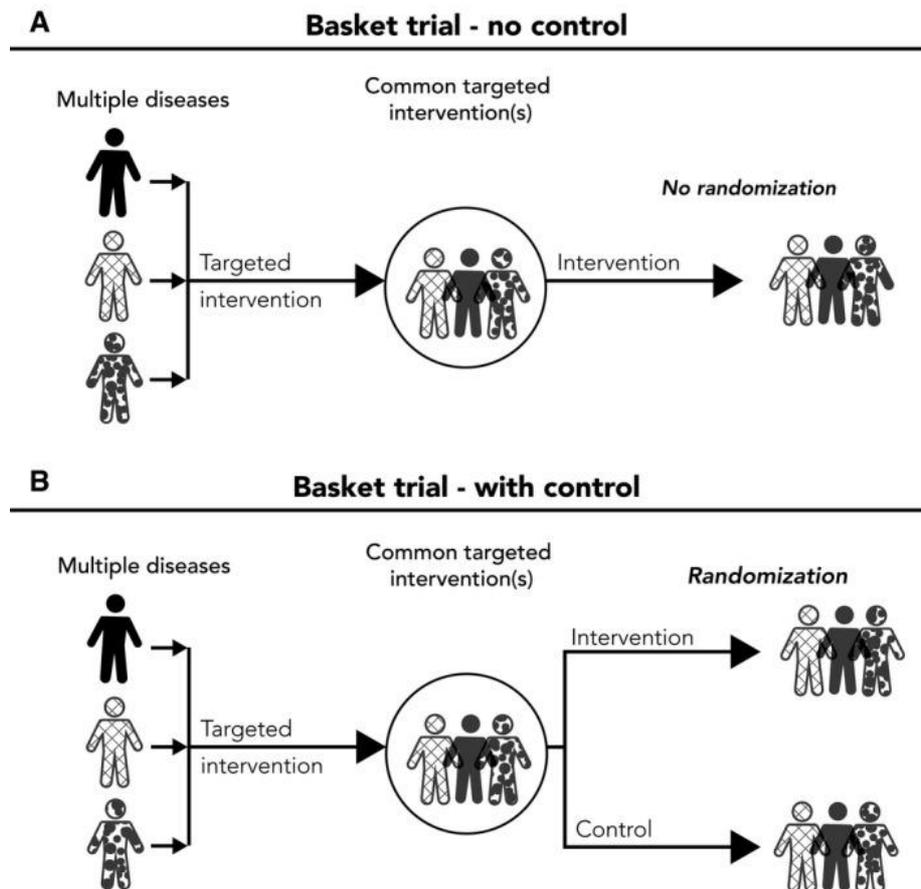


Figure 5 : Design type d'un essai de type Basket [17]

Cependant, il existe des nombreuses limites à la réalisation et l'évaluation de ces essais [17] :

- Avoir une maîtrise des mécanismes oncogénétiques du cancer étudié pour valider la plausibilité biologique de l'hypothèse avancée. En effet, en raison de l'hétérogénéité de la physiopathologie des cancers, de multiples mutations génétiques peuvent être présentes au sein d'une même histologie de cancer. Il peut être complexe de bien différencier les mutations dites « passagères » (*passagers mutations*), qui n'altèrent pas le processus cancérigène, des mutations dites « motrices » (*drivers mutations*) qui sont les cibles potentielles de traitements contre les cancers [18] ;
- Déterminer des techniques de dosage de biomarqueurs fiables et reproductibles ;
- Définir une taille d'échantillon pour avoir une puissance statistique suffisante malgré la faible prévalence de certaines mutations notamment lors des essais confirmatoires de phase III.

Ces essais restent difficiles à évaluer en raison de leur difficulté à prédire la reproductivité des résultats obtenus lors des essais cliniques et en l'absence d'outil développé actuellement pour évaluer le risque de biais caractéristique de ces essais. Cependant, de nombreux essais cliniques avec ce type de design sont en cours de développement, ce qui nous permettra à l'avenir de mieux appréhender leur évaluation ainsi que leur conclusion clinique.

b. Accès au marché

i. Demande d'autorisation de mise sur le marché

A l'issue de la phase de recherche et si les résultats des essais cliniques démontrent une balance bénéfique/ risque positive pour la ou les molécules étudiées, le titulaire du brevet peut déposer un dossier de demande d'AMM aux autorités compétentes conformément à la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001. Cette AMM pourra être délivrée en fonction de la classe thérapeutique du médicament et du type de procédure par les différentes autorités compétentes.

Au niveau européen, il existe trois procédures d'AMM (Figure 6) :

- La procédure centralisée : L'AMM est délivré par la Commission européenne après avis de la European Medicines Agency (EMA). Les médicaments autorisés dans le cadre de cette procédure sont destinés à tous les États membres.
- La procédure décentralisée : Elle concerne les médicaments qui sont destinés à être autorisés dans, au moins, deux États membres pour une première AMM européenne. Le laboratoire désigne un État de référence pour l'évaluation du dossier parmi les États membres destinés à commercialiser les médicaments. Si l'AMM est octroyée par l'État désigné de référence, l'AMM sera accordée dans les États membres destinés à commercialiser les traitements.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : Elle est spécifique aux médicaments ayant obtenu une AMM dans un des États membres de l'Union européenne par une procédure nationale. Le laboratoire détermine les pays concernés par cette procédure et l'État membre ayant octroyé la première AMM est désigné pilote de la procédure. Le dossier est évalué par les autorités compétentes des États membres concernés et l'AMM sera valable dans tous les États membres concernés.

Il existe une procédure nationale, qui autorise le traitement uniquement dans l'État membre concerné. En France, l'ANSM instruit et autorise le dossier au niveau national.

Procédures d'autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne

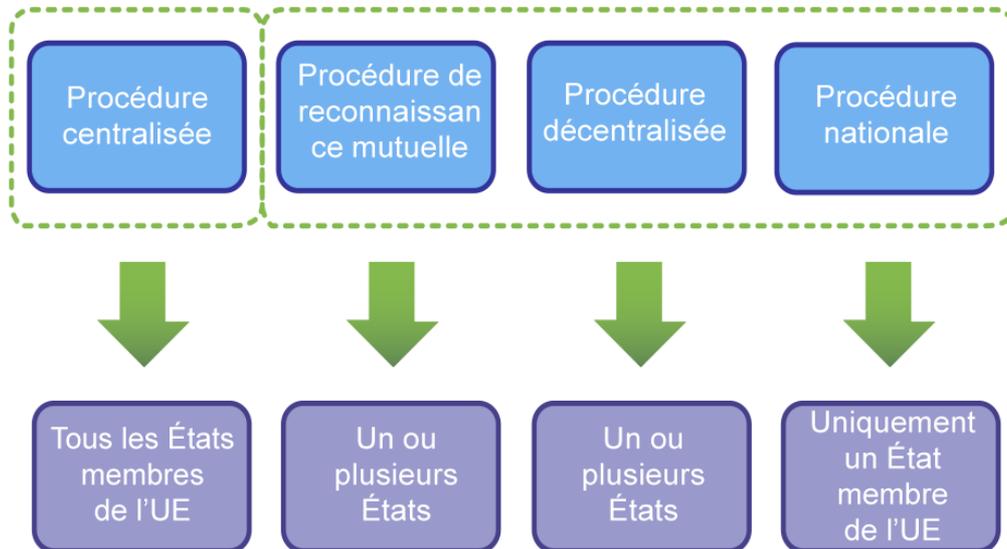


Figure 6 : Procédure d'autorisation de mise sur le marché [19]

Les médicaments de thérapie innovante et indiqués dans le traitement de cancer doivent obligatoirement être autorisés selon la procédure centralisée. Le calendrier en procédure centralisée peut être accéléré ou non (Figure 7). Le laboratoire peut demander une extension d'indication pour un médicament ayant une AMM dans une ou plusieurs indications données. Le dossier sera évalué de la même manière que le dossier initial d'autorisation d'AMM. Le laboratoire dépose la demande simultanément dans toutes les autorités compétentes des États membres ou l'EMA selon la procédure.

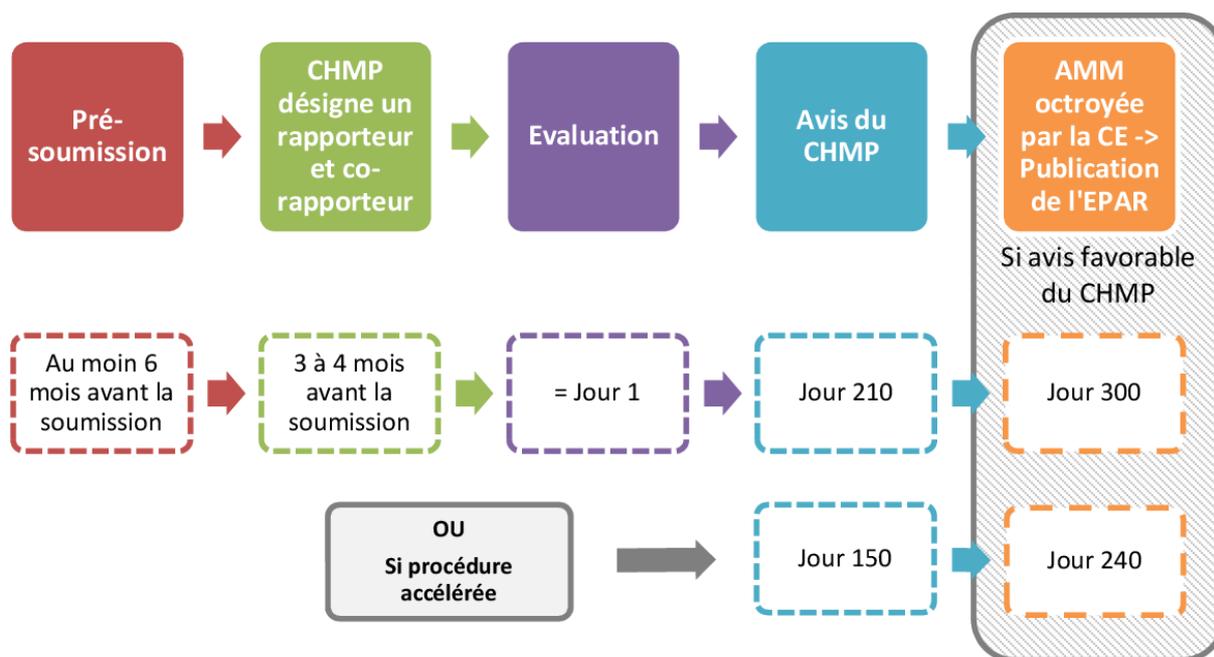


Figure 7 : Déroulement de la procédure européenne centralisée [19].

L'octroi de l'AMM permet d'encadrer l'utilisation du médicament dans l'indication revendiquée par le laboratoire et de garantir, sur la base des données des études cliniques [20] :

- Son efficacité au regard de la pathologie ciblée, du profil des patients et à la posologie étudiée dans les essais cliniques ;
- Sa sécurité grâce à l'identification des événements indésirables attendus ainsi que leur fréquence ;
- Sa qualité pharmaceutique (chimique, biologique ou microbiologique) en validant les procédés de fabrication ainsi que sa composition.

Le dossier d'AMM sera évalué selon ces différents points afin de déterminer la balance bénéfique/risque de l'utilisation du traitement à grande échelle et en vie réelle. Le dossier d'AMM se compose en 5 modules [21] contenant les données d'efficacité, de sécurité et de qualité pharmaceutique dans l'indication demandée sous format CTD (Common Technical Document) (Figure 8) :

- Module 1 : information administrative ;
- Module 2 : résumé global de la qualité, résumé détaillé non-clinique, résumé détaillé clinique, résumé non-clinique, résumé clinique ;
- Module 3 : informations relatives à la qualité du médicament ;
- Module 4 : les rapports de données non-cliniques ;
- Module 5 : les rapports de données cliniques issues des phases d'études cliniques.

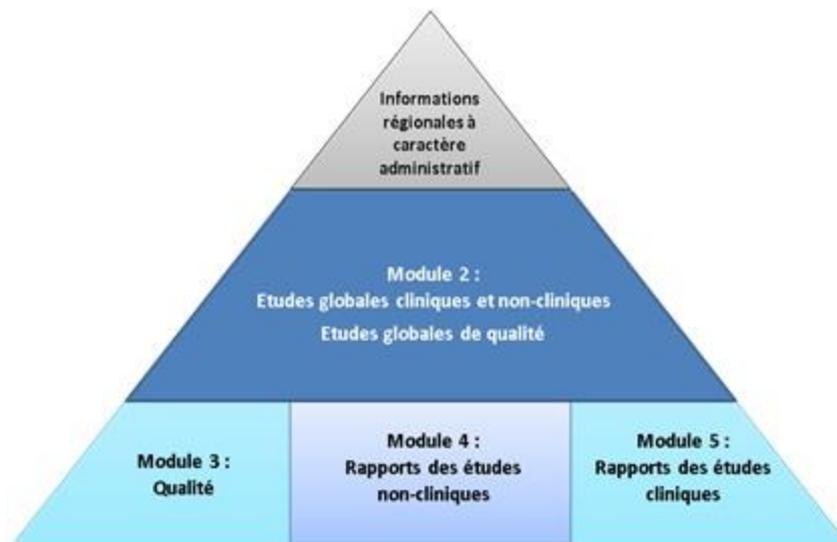


Figure 8 : Composition du dossier AMM, triangle CDD [22].

Délivrée initialement pour une durée de 5 ans, l'obtention de l'AMM est la condition essentielle pour assurer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du traitement à l'échelle nationale et européenne. Cette durée pourra être renouvelée sans limite de temps si aucun risque sur le bénéfice pour les patients ni sur leur sécurité n'a été signalé par le réseau de pharmacovigilance national. Dans le cas contraire, l'AMM sera renouvelée pour une durée supplémentaire de 5 ans afin de permettre d'identifier les risques potentiels et de déterminer le devenir du médicament.

Plus exceptionnellement, une AMM conditionnelle d'une durée limitée à un an peut être délivrée s'il existe des doutes sur la balance bénéfique/risque. Cette procédure a été créée pour pallier au dépôt de dossiers d'AMM à un niveau de développement précoce.

Ces AMM conditionnelles sont, selon un rapport de l'EMA [23], la majorité des AMM conditionnelles entre 2006 et 2016 concernait des indications en oncologie et infectiologie. Elles sont délivrées lorsque des données cliniques sont en attente, et permettent de mettre à disposition les traitements sur le marché 4 ans plus tôt par rapport à une AMM classique. Près de la moitié de ces AMM avaient été octroyés sur la base de données cliniques d'essais dits « exploratoires » issues de phase I ou II. L'EMA peut demander la réalisation d'essais cliniques en post-AMM pour lever les doutes existants sur la balance bénéfique/risque.

L'arrêt de commercialisation du médicament peut survenir à tout moment après l'obtention de l'AMM dès lors que la balance bénéfice/risque devient défavorable pour les patients ou si un problème de sécurité a été identifié. Cela a été le cas, récemment, pour l'acétate d'ulipristal 5 mg ayant obtenu une AMM pour le traitement symptomatique des fibromes utérins et dont l'apparition de lésions hépatiques, entraînant pour certains patients une transplantation hépatique, a nécessité son arrêt de commercialisation [24].

ii. Financement

Dès l'obtention de l'AMM sur avis de l'EMA, la fixation du prix et les mécanismes de régulations sont propres à chaque pays au niveau européen. En France, le laboratoire peut demander, auprès de la Haute Autorité de santé (HAS), l'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments remboursables et une prise en charge du médicament par la solidarité nationale (Figure 9).

Le dossier pour une inscription sur la liste sera transmis et évalué par la Commission de la Transparence (CT), instance scientifique consultative composée d'experts indépendants. Celle-ci rendra son avis sur le remboursement du médicament selon deux critères de jugement : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament. Cette évaluation du progrès thérapeutique du nouveau médicament est rendue à un instant donné en se basant sur toutes les données cliniques disponibles du médicament dans l'indication revendiquée pour le remboursement, les données existantes dans la littérature et sur la stratégie thérapeutique validée dans cette même indication. L'avis de la CT évolue donc, au cours des années, en fonction des avancées thérapeutiques et du changement des stratégies thérapeutiques dans la pathologie concernée.

La commission se positionne sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique pour une indication précise à sa première demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables, lors des extensions d'indication, et des réévaluations quinquennales de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

La SMR évalue le bénéfice « absolu » du médicament dans son indication au regard de points définis par la loi [25] :

- Le caractère préventif, curatif, symptomatique ou diagnostique du médicament ;
- L'efficacité et les effets indésirables prévisibles du médicament ;
- La gravité de la maladie ;
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique dans l'indication revendiquée et la population ciblée ;
- L'intérêt pour la santé publique du médicament, cela prend en considération la gravité et le besoin médical dans la pathologie, les bénéfices en morbi-mortalité ou en qualité de vie ainsi que l'impact du traitement dans le parcours de soin ou la vie des patients.

La détermination du taux de remboursement des médicaments (en dehors des médicaments inscrits sur la liste en sus), par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et au ministre de la Santé, est dépendant du niveau de SMR :

- SMR majeur ou important : taux de remboursement à 65 % ;
- SMR modéré : taux de remboursement à 30 % ;
- SMR faible : taux de remboursement à 15 % ;
- SMR insuffisant : ne justifie pas de prise en charge par la collectivité.

Un SMR insuffisant ne signifie pas que la balance bénéfice/risque est défavorable, mais que son intérêt médical pour le traitement de la pathologie concernée n'est pas suffisant pour que le financement soit pris en charge par la solidarité nationale.

À partir du niveau de SMR suffisant, la CT doit apprécier l'ASMR. L'appréciation du niveau d'ASMR est basée sur une évaluation du caractère innovant du traitement en comparaison aux alternatives thérapeutiques existantes. C'est donc, le progrès thérapeutique apporté en matière d'efficacité et de tolérance dans l'indication concernée qui sera estimée à la suite de cette évaluation.

Son appréciation s'articule autour de trois principaux axes :

- La pertinence clinique (efficacité, tolérance) du médicament par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;
- La quantité d'effet ainsi que la qualité de la démonstration du progrès apportée : choix du comparateur, méthodologie de l'essai, cohérence entre la population étudiée dans l'essai clinique pivot et celle de l'indication ainsi que la cohérence des critères de jugement ;
- Le besoin médical dans la pathologie.

L'évaluation d'ASMR se décompose en 5 niveaux :

- ASMR I (majeure) : progrès thérapeutique majeur ;
- ASMR II (importante) : amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- ASMR III (modérée) : amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- ASMR IV (mineur) : Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- ASMR V (inexistante) : Absence d'amélioration.

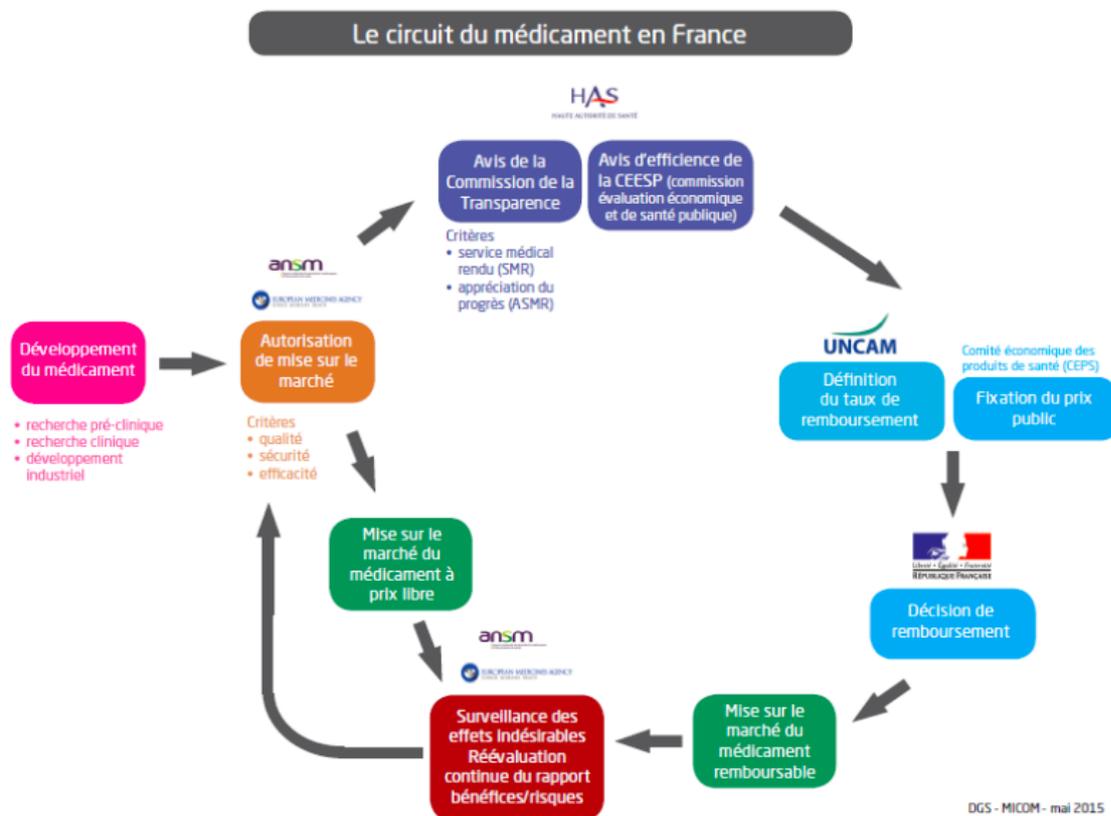


Figure 9 : Organisation du remboursement en France, source DGS mai 2015.

Après l'évaluation du niveau de SMR et d'ASMR par la Commission de transparence, ces deux avis vont être adressés d'une part à l'UNCAM pour la détermination du taux de remboursement, et d'autre part au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) pour la fixation du prix des médicaments remboursables.

La fixation du prix repose principalement, selon L. 162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale [26], sur le « niveau d'ASMR apporté 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 ». Une convention sera établie entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS après accord sur la négociation du prix.

Les médicaments d'AMSR I, II, III et certaines ASMR IV peuvent prétendre à la garantie de stabilité de prix. Cela se traduit par la garantie que, sur une période de 5 ans, le niveau du prix du médicament ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux établis en Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni (les 4 principaux marchés européens).

Le CEPS devra prendre en compte l'évaluation médico-économique réalisée par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de l'HAS pour les médicaments ayant obtenu un niveau d'ASMR de I à III, et dont la prise en charge financière peut impacter significativement les dépenses de l'Assurance Maladie (chiffre d'affaires sur les deux premières années de commercialisation supérieur à plus de 20 millions d'euros). Pour réaliser leur évaluation, la Commission se prononce sur l'efficacité du traitement (rapport efficacité/coût) en réalisant un bilan des dépenses engagées et les avantages potentiels dans la prise en charge des patients (actes, médicaments nécessaires à cette prise en charge). Cette évaluation par le CEESP est complémentaire à l'avis de la CT dans la fixation du prix du médicament depuis 2012.

La spécialité pourra à l'issue d'une décision favorable d'inscription sur la liste des médicaments remboursables et de l'avis des différentes commissions, être inscrite sur l'une de ces listes :

- La liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, permettant le remboursement des médicaments dispensés dans les officines de ville ;
- La liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (tels que les hôpitaux publics) ;
- La liste des médicaments pris en charge en dehors du tarif des prestations d'hospitalisation, ou « liste en sus ».
- La liste des médicaments disponible en rétrocession.

Le laboratoire pourra, dans le cadre de l'inscription sur la « liste en sus », demander une évaluation pour une prise en charge « en sus » des prestations d'hospitalisation (ou GHS groupes homogènes de séjour) à la suite de l'article L.162-22-7 du Code de la Sécurité sociale. C'est un dispositif dérogatoire qui assure un accès équitable à l'innovation thérapeutique sur le territoire national grâce à une facturation en sus des GHS permettant la prise en charge à 100 % du coût par l'Assurance Maladie pour des innovations thérapeutiques onéreuses (par exemple, les anticancéreux par voie injectables).

Cependant, la spécialité doit répondre favorablement aux conditions suivantes pour une indication précise [27] :

- « Un SMR important ou majeur ;
- Une ASMR majeure (I), importante (II) ou modérée (III). Un médicament d'ASMR mineure (IV) peut prétendre à une inscription sur cette liste, en l'absence d'alternative thérapeutique et s'il démontre un intérêt dans la santé publique (efficacité, sécurité ou amélioration de la qualité de vie) ;
- Un prix de traitement supérieur à 30% du GHS
- Un usage majoritairement hospitalier. »

iii. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

L'utilisation d'un médicament est dépendante des conditions validées dans le cadre de son AMM c'est-à-dire de la posologie, la voie d'administration, la population identifiée, et de l'indication validée et définie dans la RCP du médicament. Toute prescription dérogeant au cadre de son AMM sur au moins un des critères précédemment cités est, par définition, une prescription hors-AMM.

Pour faire face à ces situations et suite à l'affaire du Médiator®, les conditions de prescription hors-AMM ont été définies dans le Code de la Santé Publique par l'article L5121-12-1 (2011) : « Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve qu'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'ANSM sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient». L'élaboration des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) par l'ANSM, encadre et sécurise la prescription d'un médicament dans certaines conditions spécifiques sous réserve d'un niveau de preuves des données cliniques disponibles permettant ainsi de présumer une balance bénéfice/risque favorable. Elle peut être réalisée à la suite d'une auto-saisine de l'ANSM, à la demande du ministre chargé de la Santé, du ministre chargé de la Sécurité sociale, de l'Institut national du cancer (INCa), ou des associations de patients par exemple.

La RTU est délivrée à une spécialité si deux conditions sont remplies :

- Si l'utilisation du médicament satisfait un besoin non couvert dans l'indication concernée ;
- Si le niveau de preuves est suffisant pour établir une présomption d'efficacité et de tolérance pour les patients.

Une RTU est délivrée pour une durée de trois ans renouvelables et est encadrée par un protocole de suivi des patients ou Protocole d'Utilisation Temporaire (PUT). Le PUT est un protocole de recueils d'informations sur l'efficacité, la tolérance du traitement et les conditions réelles d'utilisation. Ce protocole a pour objectif de sécuriser l'utilisation du traitement pour les patients inclus, et de réévaluer le rapport bénéfice/risque présumé favorable à l'aide des données cliniques issues de ces patients et transmises par le prescripteur. Le prescripteur est responsable de sa prescription et à le devoir d'informer le patient des conditions de prescription hors-AMM.

Concernant le remboursement et la prise en charge dans le cadre de la RTU est possible sur arrêté ministériel et après avis de l'UNCAM.