

Accès dérogatoire

Une refonte totale... et toujours complexe

Au fil des réformes, le dispositif des ATU était devenu « illisible » pour de nombreux observateurs. Le double système d'accès dérogatoire proposé par le PLFSS pour 2021 se veut plus clair. Mais le texte, globalement « salué », présente de nombreuses zones d'ombre et suscite quelques inquiétudes.

Ce n'est plus une réforme, c'est une révolution ! Pour tenir les engagements pris par le gouvernement en juillet 2019 lors du 8^e CSIS (« garantir un accès rapide à l'innovation pour les patients » et « un dialogue plus stable et plus prévisible avec les industriels de santé »), le législateur a sorti l'artillerie lourde. Finies les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) qui, à leur création en 1994, avaient fait de la France la championne de l'accès précoce aux médicaments innovants. « Chaque PLFSS a introduit des éléments de complexification, au point qu'un certain nombre de mesures vo-

tées en 2019 dans le cadre de la LFSS 2020 n'ont même pas abouti aux décrets d'application prévus », rappelait Christophe Duguet, directeur des affaires publiques de l'AFM-Téléthon, lors d'une table ronde organisée par l'Alliance maladies rares.

L'article 38 du PLFSS pour 2021 fait donc disparaître les ATU au profit d'un double système d'accès dérogatoire. D'une part, les autorisations d'accès précoce (AAP) englobent les actuelles ATU de cohorte (ATUc), les ATU d'extensions d'indication, le système de prise en charge post-ATU et l'accès direct post-AMM. D'autre part, les autorisations d'accès compassionnel (AAC) viennent remplacer les ATU nominatives (ATUn) et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Ce dernier dispositif, créé par la loi Bertrand de décembre 2011 pour encadrer les usages hors AMM de médicaments déjà autorisés, était, lui, très peu utilisé : seules 27 RTU ont été octroyées à ce jour par l'ANSM. En apparence donc, une réelle simplification, avec deux cadres bien distincts d'accès dérogatoire au lieu de six mécanismes. L'entrée en vigueur de ces dispositifs est prévue au plus tard au 1^{er} juillet 2021.

Un accès précoce "harmonisé"

L'unification de la procédure d'octroi de l'accès précoce est pour les industriels un premier succès. Frédéric Prince, directeur général de bluebird bio France, en souligne plusieurs



Yannick Sabatin, directrice de l'accès au marché et des affaires gouvernementales de BMS France : « Un dispositif plus simple et plus lisible est forcément plus incitatif pour les entreprises. »

« points positifs » : « Le processus d'accès est identique, que ce soit avant ou après l'AMM, dans tous les cas avant le remboursement de droit commun. Par ailleurs cet accès précoce est possible à 100 % pour toutes les populations qui pourraient être concernées, quel que soit le nombre de patients par an. » « Un dispositif plus simple et plus lisible est forcément plus incitatif pour les entreprises, en particulier pour les laboratoires américains tels que le nôtre, dont les maisons mères apprécient par-dessus tout la prévisibilité de l'accès et des prises en charge », renchérit Yannick Sabatin, directrice de l'accès au marché et des affaires gouvernementales de Bristol-Myers Squibb France. Selon elle,

Une concertation préalable saluée

Si, une fois n'est pas coutume, les industriels du médicament se déclarent plutôt satisfaits de cette réforme de l'accès dérogatoire, c'est qu'ils y ont été étroitement associés, aux côtés d'autres parties prenantes. « Ce projet de loi traduit une vraie démarche de co-construction entre les laboratoires, les autorités et les patients », applaudit Michel Joly, pdg de Gilead France. « Nous nous étions fixé trois objectifs : la simplification du dispositif, sa soutenabilité – car le budget des ATU n'est pas négligeable – et son attractivité pour les industriels, relate Eric Baseilhac (Leem). Nous sommes globalement favorables au texte mais nous serons très attentifs aux modalités d'application. Cette concertation doit continuer jusqu'à la rédaction du dernier décret, ce qui nous a été solennellement confirmé lors du dernier comité d'interface. »

Eric Baseilhac, directeur accès, économie et export du Leem : « Nous serons très attentifs aux modalités d'application de ce nouveau dispositif. La concertation doit continuer jusqu'à la rédaction du dernier décret. »



Le système d'AP proposé deviendrait même « plus attractif que le système allemand », certes avec davantage de régulation sur les prix mais avec un accès plus précoce, avant l'AMM, et la garantie d'une continuité entre la recherche clinique et la mise sur le marché.

Dans la pratique, comme pour les ATUc aujourd'hui, les demandes d'AAP seront à l'initiative de l'industriel. Nouveauté : ce n'est plus l'ANSM qui accordera les AAP, mais la HAS (voir encadré). En outre, aux conditions à remplir pour en bénéficier s'ajoute un critère, celui du médicament « présumé innovant », « notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent ». Une disposition floue qui inquiète : « Est-ce que le nouveau dispositif pourrait bloquer l'accès à un certain nombre de produits, notamment sur ce "caractère innovant" ? », s'interroge Christophe Duguet. « Associer, dans les conditions d'octroi d'une AAP, l'absence de "traitement approprié" et un "éventuel comparateur cliniquement pertinent" va poser un problème d'interprétation. Ce pourrait être source de contentieux

devant le Conseil d'Etat, estime pour sa part Julien Moiroux, avocat-conseil au cabinet Simmons & Simmons. Qui rappelle qu'aujourd'hui ces "comparateurs" sont déterminés par la commission de la transparence, lors de l'évaluation en vue du remboursement.

Un accès compassionnel hétérogène

Le nouveau système « d'accès compassionnel » prévu par le PLFSS devra également couvrir des situations très diverses. Il englobera « l'autorisation compassionnelle », sollicitée par un médecin pour son patient, reflétant l'ancienne logique des ATUn (médicament non disponible en France), et le « cadre de prescription compassionnel », à l'initiative de l'ANSM ou du ministère, proche du système actuel des RTU (AMM préexistante dans une autre indication). En l'absence de vocation commerciale du médicament dans l'indication concernée par l'accès compassionnel, l'ANSM gardera le plein contrôle du dispositif. Pensé pour des médicaments ne faisant pas l'objet d'un développement clinique, l'AC peut cependant être étendu aux médicaments « à un stade très précoce » de développement clinique, « lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée » chez un patient ne pouvant participer à l'étude. Selon Christophe Duguet, cette « dérogation » est particulièrement adaptée aux médicaments qui ont d'abord obtenu une AMM aux Etats-Unis, et pour lesquels les prescripteurs sollicitaient une ATUn (procédure de décision assez rapide) pour leurs patients en attendant l'AMM européenne. Dans le nouveau dispositif, les titulaires des droits des médicaments concernés devront alors

s'engager à déposer une demande d'AP dans les trois mois après l'octroi de l'AC. Mais pour Alexandre Regniault, associé de Simmons & Simmons et vice-président de France Biotech, « pour des petites sociétés, trois mois peuvent être un délai beaucoup trop court ». Point nouveau par rapport aux ATUn, la « présomption d'efficacité et de sécurité » du médicament, prérequis indispensable à l'accès compassionnel, ne reposera plus uniquement sur les données cliniques disponibles mais aussi, dans le cas d'une maladie rare, sur les « travaux et données collectées par les professionnels de santé » (décret à venir), ce qui mettra au premier plan les centres de référence.

Un prix « libre » mais régulé

Autre bonne surprise du projet de loi pour les industriels : le « prix libre » est restauré pour tous les médicaments pris en charge dans le cadre de l'AP, quelles que soient les conditions d'octroi de celui-ci, alors qu'il est aujourd'hui indirectement fixé par le gouvernement en cas d'ATU d'extension d'indication ou d'entrée directe en post-ATU. Les remises, elles, demeurent, avec cette fois un double mécanisme de versement : annuel, en fonction du CA facturé aux établissements dans l'indication concernée et en sortie de dispositif (voir page suivante). « Le texte a le mérite d'unifier le mécanisme de régulation, en corrélant ces remises annuelles au chiffre d'affaires – et sans plafonner celui-ci par patient : la "facture" sera connue à l'avance », se félicite Eric Baseilhac, directeur accès, économie et export du Leem. Néanmoins, les modalités de calcul des remises devant être fixées ultérieurement par décret, « on ne sait >>>

Une mission inédite pour la HAS

Alors que les ATU sont aujourd'hui délivrées par l'ANSM, le législateur a choisi de confier l'encadrement du nouveau système d'accès précoce à la HAS « au vu de sa logique tant médicale que médico-économique », note la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale. Ce nouveau « guichet unique » devrait en principe, selon l'étude d'impact, ramener le « délai d'entrée dans le dispositif » à moins de 80 jours, contre environ quatre mois et demi en moyenne aujourd'hui. Pourtant, « l'avis conforme » de l'ANSM quant à la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament sera toujours nécessaire si aucune AMM n'a encore été délivrée. Pour Michel Joly, pdg de Gilead France, l'implication de la HAS pourrait conduire à un moindre nombre d'AAP, mais parallèlement, réduire « les situations inextricables et incompréhensibles où un médicament ayant eu une ATUc est ensuite évalué comme ayant un SMR insuffisant, par exemple ». Pour Yann Mazens (France Assos Santé), « cette évolution va dans le bon sens pour assurer une bonne maîtrise du dispositif, mais attention à ce que la HAS ne pêche pas par un excès de prudence. C'est une formidable opportunité pour associer étroitement les représentants des usagers dans les décisions d'accès précoce ». « Nous avons été un peu surpris que la HAS devienne décisionnaire, cela change la nature juridique d'une instance jusqu'ici consultative », déclare quant à lui Eric Baseilhac (Leem). Ces décisions étant « attaquables », l'avocate Marine Devulder (cabinet Geneste & Devulder) anticipe déjà un accroissement des contentieux.

Les nouvelles modalités de prise en charge de l'accès précoce

Un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce est automatiquement pris en charge à 100 % par l'assurance maladie. Le prix de facturation aux établissements est fixé librement par le laboratoire, qui le déclare au CEPS.

En vert : à fixer par arrêté ministériel

>> chaque année

- Au 15 février, le laboratoire déclare au CEPS le CA perçu dans l'indication concernée au cours de l'année précédente.
- Le laboratoire reverse à l'assurance maladie des **remises** calculées sur la base de ce CA hors taxe, suivant un **taux défini selon un barème progressif** par tranche de chiffre d'affaires.
- Ces taux peuvent être **majorés** sous diverses conditions, ces majorations étant reconductibles chaque année, **selon des modalités d'application visant à ce qu'une part minimale du CA ne soit pas soumise à reversement.**

>> au débouclage du dispositif (accès au remboursement)

- Le CEPS calcule la différence entre le CA facturé aux établissements de santé (après des déductions des remises annuelles) et le CA qui aurait résulté de la vente du produit au prix net de référence durant la période de l'AP.
- Si cette différence est positive, le laboratoire verse en une fois une remise correspondante à l'assurance maladie, sauf si une convention est signée avec le CEPS prévoyant des modalités alternatives de versement. Dans le cas contraire, elle est restituée au laboratoire.

>>> pas encore si cela se traduira par un alourdissement de la charge financière pour les industriels », observe Bernard Geneste, avocat associé du cabinet Geneste & Devulder, intervenant lors d'une présentation organisée par Nile Consulting.

Le système est plus complexe concernant l'accès compassionnel, avec là aussi plusieurs cas de figure. Si le médicament est déjà remboursé dans une autre indication, il l'est également, dans le cadre de l'AC, au même niveau de prix et de remboursement. Mais s'il n'est encore remboursé dans aucune indication, la prise en charge s'effectue alors en fonction d'un prix fixé par le laboratoire (avec un système de remises équivalent à celui de l'AP) ou... d'une « base forfaitaire annuelle » par patient (un dispositif inédit), définie par arrêté ministériel. Selon la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, cette option pourrait « être privilégiée par les pouvoirs publics si les laboratoires pratiquent des prix exorbitants ». « Ce principe du "forfait" est encore flou et pourrait représenter un frein à l'accès dans certains cas », s'inquiète Frédéric Prince. Selon Alexandre Regniault, France Biotech s'oppose également à cette disposition, jugée « trop peu prévisible ». Parallèlement, des majorations des remises peuvent être appliquées si le nombre de patients concernés par l'AC dépasse un certain seuil sans que le laboratoire s'engage dans une démarche de demande d'AP.

Des « points d'attention » majeurs

Malgré un satisfecit global, les industriels contestent de nombreuses dispositions du texte. Pour Corinne Blachier-Poisson, directrice générale d'Amgen France, le principal point

d'achoppement réside dans l'obligation, pour l'industriel bénéficiant d'une AAP, de déposer une demande de remboursement du produit concerné dans le mois qui suit. « Dans un nombre croissant de cas, l'EMA accorde des AMM sur la base de données immatures (phase II seulement par exemple) alors que des données plus complètes ou plus matures seront disponibles dans les mois qui suivent, explique-t-elle. Il est dans ce cas plus pertinent, pour le laboratoire comme pour la HAS, d'attendre ces quelques mois avant de procéder à l'évaluation médico-technique ou médico-économique. Comment concilier cette contrainte des 30 jours avec la part croissante de ces évaluations accélérées de l'EMA ? Le texte du PLFSS ne l'envisage pas et crée une règle rigide et non adaptée à la tendance prise au niveau européen. » Cet argument a été entendu par la Commission des affaires sociales du Sénat, qui a déposé un amendement en ce sens.

Autre contestation relayée au Sénat : la possible majoration des remises versées annuellement, dans le contexte de l'accès précoce, si un accord de prix n'est pas conclu avec le CEPS dans les 180 jours suivant la demande d'inscription au remboursement. « Sur le plan législatif, on peut trouver cela un peu choquant que ce dépassement de délai, dont le laboratoire ne peut être tenu pour unique responsable, conduise pourtant à imposer des pénalités à lui seul », soulèvent Alexandre Regniault et Julien Moiroux.

Du côté des patients, l'on s'inquiète de la volonté affichée par le législateur de rapatrier en contexte hospitalier, pour des raisons de suivi des données et des coûts, tous les médicaments qui feraient l'objet d'un accès compassionnel, alors qu'aujourd'hui les mé-

dicaments sous RTU peuvent être disponibles en ville. « Cela fera peser des contraintes sur les patients concernés et risque de poser des problèmes d'accès dans de nombreux territoires », prédit Yann Mazens, conseiller technique produits et technologies de santé de France Assos Santé, qui aurait « préféré que soit amélioré le suivi des médicaments délivrés à l'officine ». L'absence de délai imposé à la HAS pour rendre une décision d'AP, qu'elle ne serait pas obligée non plus de motiver, est aussi une inquiétude unanimement partagée par les associations et les industriels. Enfin, alors qu'il reviendra aux laboratoires de financer le recueil des données associé au protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) pour les médicaments faisant l'objet d'un accès dérogatoire, ceux-ci ne seront plus associés à son élaboration. « Le recueil des données est toujours une opportunité, approuve Yannick Sabatin, mais il est pour moi inimaginable que l'on demande aux entreprises de le financer sans les impliquer dans l'élaboration des modalités ! »

Cette nouvelle refonte mettra-t-elle au moins fin aux réformes en série des dispositifs d'accès dérogatoire ? Pas si sûr, selon Alexandre Regniault, « assez peu optimiste » quant à la stabilité du cadre à court ou moyen terme et estimant que « le texte peut encore être amélioré ». « Trop d'incertitudes subsistent quant aux modalités pratiques et concrètes de ces nouvelles voies d'accès », résume Yannick Sabatin, qui en appelle à des décrets d'application « les plus clairs possible. Il serait vraiment dommage qu'ils ajoutent de la complexité à une loi conçue dans un esprit de simplification ». ■

Julie Wierzbicki