

contraire sur la possibilité de poursuivre le traitement. C'est essentiel. L'intérêt du signalement est également collectif puisque chaque cas signalé permet d'alimenter le réseau national et international de pharmacovigilance, qui génère en retour si nécessaire des alertes utiles à tous. ♦

From label to delivery of an innovative treatment: what a journey! (3)

The organization of pharmacovigilance in France, in Europe and worldwide

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Un point de vue institutionnel De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! (4)

Jonathan Belcastro



médecine/sciences 2019 ; 35
(hors série n° 1) : 39-41

> Le chemin qui conduit à la mise à disposition d'une innovation thérapeutique dans les services hospitaliers, où les patients pourront en bénéficier, supporte de nombreux ralentissements. Administrations, professionnels de santé, industriels et patients, nous avons tous notre part de responsabilité dans cette inertie, mais aussi des propositions à faire pour que s'accélère l'accès aux médicaments innovants. <



Directeur de la Recherche clinique et de l'innovation au CHU de Bordeaux, place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France.
jonathan.belcastro@chu-bordeaux.fr

Le dispositif français d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été conçu dans l'objectif d'accélérer la mise à disposition des médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché.

Un outil exceptionnel, mais imparfait

Cette dérivation du parcours classique qui mène à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) fonctionne bien. Elle permet aux hôpitaux d'être remboursé. Aucun directeur d'établissement de santé ne peut arguer du fait qu'un traitement innovant sous ATU coûte trop cher. De même, en post-AMM, le système de la liste en sus autorise une prise en charge à 100 % des dépenses de l'hôpital. Ce modèle français a fait l'objet d'un rapport d'information du Sénat, publié en 2018 [1].

Les changements de la procédure des ATU nominative et de cohorte opérés en septembre 2018, avec la dématérialisation de certaines étapes, devraient permettre d'améliorer la réactivité des acteurs (médecins et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et donc de réduire les délais. Le système a cependant des limites. Sur

les 25 000 à 27 000 ATU délivrées chaque année, toutes ne concernent pas, soyons honnêtes, des ruptures d'innovation. De plus, des études d'efficacité en vie réelle restent nécessaires. Les industriels du médicament devraient, quand ils disposent des premiers résultats, commencer à les communiquer aux spécialistes afin que ces derniers puissent notamment affiner leur appréciation des bénéfices et des risques. Une dernière limite du système des ATU concerne la complexité du modèle de financement, depuis la refonte intervenue en 1997. Sur ce point, le rapport d'information du Sénat émet des propositions, et notamment celle de 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. Le rapport parlementaire propose également d'autoriser les initiations de traitement après délivrance de l'AMM pour les ATU nominatives, et de délivrer des ATU par indication (et non plus par produit) de manière à couvrir les situations d'extension d'indication



Les parlementaires se penchent sur l'ATU

L'accès aux molécules innovantes serait-il devenu plus lent en France qu'à l'étranger ? Quels sont les atouts, mais aussi les freins, de notre modèle d'accès précoce aux médicaments ? Comment l'adapter à l'arrivée de nouveaux médicaments qui s'annoncent comme particulièrement onéreux ? Autant de questions sur lesquelles s'est penchée la Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (Mecss) du Sénat. Elle a évalué les conditions et les délais de mise à disposition des thérapies innovantes à chaque étape, depuis les essais cliniques jusqu'à la commercialisation après leur autorisation de mise sur le marché, en passant par le système dérogatoire des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Dans son rapport d'information intitulé « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce », et rendu public en juin 2018, la Mecss émet 18 propositions autour de quatre objectifs d'amélioration :

- Consolider le dispositif des ATU en l'adaptant aux réalités nouvelles de l'innovation.
- Fluidifier l'accès de droit commun aux médicaments innovants après leur autorisation de mise sur le marché.
- Garantir l'équité d'accès des patients aux innovations.
- Conforter le rôle des essais cliniques dans l'accès précoce des patients aux traitements innovants.

qui surviennent après la délivrance de la première AMM. Les rapporteurs suggèrent enfin de 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, instauré par l'article 97 de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017 [2].

L'étape suivante, d'AMM et de post-AMM, concerne en premier lieu la Haute autorité de santé (HAS) à qui il revient d'évaluer le médicament innovant pour déterminer son service médical rendu (SMR) et son amélioration du SMR (ASMR), puis l'État et les industriels pour négocier le prix. La réglementation fixe un délai de 180 jours entre l'obtention de l'AMM et la décision de prix. Dans la réalité, nous sommes plutôt en France à 400 jours, ce qui pose question en termes de rapidité de diffusion des thérapies innovantes. Là encore, le rapport du Sénat fait des propositions d'amélioration, comme la structuration d'un cadre pérenne d'échanges pour anticiper sur les innovations à venir susceptibles d'impacter le système de santé, la création d'une procédure accélérée d'accès au marché pour des produits innovants fléchés comme prioritaires, ou encore la possibilité d'un remboursement temporaire, conditionné à l'apport de données supplémentaires après l'AMM, pour les médicaments prometteurs insuffisamment développés.

Les essais cliniques, un moteur d'innovation à investir plus largement

Les Centres hospitaliers universitaires (CHU) ont également une carte à jouer pour améliorer l'accès à l'innovation. En effet, ils n'ont pas seulement un rôle d'enseignement et des soins. Leur mission est aussi de mener des travaux de recherche, qui impliquent les médecins et les paramédicaux

des CHU, les patients et leurs familles. Tout le monde peut contribuer aux essais cliniques, même si en ce domaine les responsabilités de l'investigateur ne sont pas celles de son promoteur, ou des familles. La recherche d'aujourd'hui, c'est le soin de demain. Nous devons intégrer les essais cliniques dans les soins. Les mener à l'hôpital signifie faire profiter au plus vite les patients d'effets bénéfiques. Or les essais internationaux actuels sont souvent déployés dans d'autres pays que la France. La compétition internationale doit nous engager à adapter la réglementation. Nous devons également nous efforcer de maintenir un haut niveau de qualité des investigateurs, des promoteurs et des structures supports. La recherche nécessite beaucoup de moyens et fait intervenir de la pharmacovigilance, des dossiers techniques ou réglementaires, autant d'éléments indispensables pour assurer la qualité de l'investigation autant que la sécurité des personnes. C'est avant tout pour cela que les promoteurs, les investigateurs, et les structures supports sont là. La qualité de la recherche en général, et celle des essais cliniques en particulier, est primordiale. Sur ce point, et pour consolider l'attractivité de la France, le rapport du Sénat publié en juin dernier propose le renforcement des comités de protection des personnes (CPP) et de leur expertise, notamment par l'adaptation du système du tirage au sort, pour l'appliquer à un groupe restreint de CPP spécialisés, en fonction du domaine concerné par l'essai clinique. Cette modification du tirage au sort a été adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale le 17 mai dernier¹. L'objectif est que chaque essai clinique soit examiné par un CPP compétent, parce que spécialisé. Le Sénat a également proposé dans son rapport d'augmenter les moyens de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dédiés à l'instruction des essais cliniques précoces, et de poursuivre l'optimisation de la procédure de gestion des essais cliniques. Là encore, l'enjeu est d'accélérer les procédures, cette fois par des moyens renforcés. Une dernière proposition sénatoriale porte sur la simplification et la généralisation de la convention unique [3]. Ce document créé en 2016 a contribué à réduire les délais pour les études à promotion industrielle. En revanche, un effort reste à faire sur les études à promotion académique, non soumises au dispositif de la convention unique. C'est un point sur lequel les CHU mènent actuellement une réflexion, à l'instar des promoteurs industriels, afin notamment d'harmoniser leurs pratiques.

Favoriser les essais cliniques en France nécessite également d'impliquer plus largement les patients, et ce dès l'éla-

¹ Depuis la Journée de Recherche Clinique, la loi relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes (n° 2018-892) a été adoptée et promulguée (JO n° 0241 du 18 octobre 2018).

Un nouveau mode de régulation financière

L'article 97 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 porte sur la préservation du dispositif d'ATU et de post-ATU et la création d'un outil de maîtrise financière qui garantit sa soutenabilité. Il stipule que 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 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.

Convention unique, une volonté de simplification administrative et de transparence

La loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 a créé la convention unique pour réduire le délai de contractualisation et donc de mise en place des travaux de recherche biomédicale qui portent sur les médicaments et les dispositifs médicaux. Cette convention associe, pour un même lieu de recherche, le promoteur industriel, l'établissement, la maison ou le centre de santé ainsi que, le cas échéant, la structure tierce destinataire de contreparties. Elle a vocation à être utilisée à l'identique par tous les établissements, maisons et centres de santé français qui participent à une même recherche. Ce document précise les engagements de chacune des parties, mais aussi les dispositions liées aux droits de la propriété intellectuelle.

Source : Ministère des Solidarités et de la Santé

boration du protocole de recherche, pour favoriser son acceptation et les inclusions ultérieures. La formation des jeunes à la recherche est tout aussi primordiale. À cet égard, le lien entre les universités et les CHU est fondamental pour stimuler la recherche, et donc favoriser l'accès des malades à des traitements innovants.

From label to delivery of an innovative treatment: what a journey! (4)
An institutional point of view

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. *Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce*. Rapport d'information n° 569 (2017-2018). Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale. Paris, France : Sénat, juin 2018 (sur www.senat.fr).
2. Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. *JORF* n° 0299 du 24 décembre 2016 (sur www.legifrance.gouv.fr).
3. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé. *JORF* n° 0267 du 17 novembre 2016, texte n° 28 (sur www.legifrance.gouv.fr).

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie
sur les sites de :

la Société Française de Myologie

www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

www.filmemus.fr

