

## Autoriser n'est pas payer!

*To authorize is not to pay*



Pr Jean-Jacques  
Zambrowski



Économiste de la santé,  
université Paris-Descartes;  
Medsys, Paris.

Régulièrement, les cliniciens attentifs aux progrès thérapeutiques s'étonnent que tel nouveau médicament, dûment pourvu d'une AMM, ne soit pas remboursé par l'Assurance maladie. La raison d'une telle disparité, qui peut sembler irrationnelle ou choquante mais qui n'est en réalité ni l'une ni l'autre, vaut d'être expliquée.

L'AMM est, comme son nom l'indique, une autorisation de mise sur le marché. Au terme d'un processus de recherche puis de développement – qui dure 10, voire 15 ans et coûte près de 1 milliard d'euros –, l'industriel dépose un dossier de demande d'AMM contenant l'ensemble des tests précliniques et des essais cliniques, qui rendent compte de l'efficacité et de la sécurité du médicament, permettant ainsi d'évaluer le rapport bénéfice-risque. Le dossier de demande comporte également tous les éléments liés à la qualité du produit, tels que l'origine et la nature des matières premières, les procédés de synthèse et de fabrication mis en œuvre, les taux d'impuretés tolérés, les conditions de stérilité, la stabilité du produit fini ou encore la sécurité virale pour les produits biologiques. Le dossier comporte enfin des documents relatifs au développement industriel, au conditionnement ainsi qu'aux procédures de contrôle mises en place à tous les stades de la production.

Il faut savoir que le dossier est aujourd'hui rédigé dans un format standardisé dit CTD (*Common Technical Document*) utilisé en Europe, aux États-Unis, au Japon et au Maroc. Il comporte plusieurs milliers de pages. Lorsque le médicament est innovant, ou qu'il est destiné à traiter des patients dans plusieurs États membres de l'Union européenne, le laboratoire dépose une demande auprès de l'Agence européenne des médicaments. Cette agence, longtemps basée à Londres, est dorénavant implantée à Amsterdam.

Trois procédures existent : l'AMM centralisée, l'AMM par reconnaissance mutuelle et l'AMM décentralisée.

L'AMM centralisée est la procédure la plus utilisée. Elle est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les nouvelles substances destinées au traitement du cancer, des maladies neurodégénératives, des affections virales – dont le sida – et du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, ainsi que les médicaments orphelins. Pour toutes les autres innovations thérapeutiques, la procédure centralisée est optionnelle. C'est la Commission européenne, qui siège à Bruxelles, qui prend la décision et délivre l'AMM, sur avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) au sein duquel les 27 pays européens sont représentés et disposent d'une voix. La Norvège, l'Islande et le Liechtenstein y occupent une position d'observateur. Le CHMP se prononce, dans un délai de 120 jours, sur la base d'un rapport d'évaluation rédigé par 2 rapporteurs venant de 2 pays différents. L'un des pays rapporteurs, désigné comme rapporteur principal, aura la responsabilité du suivi du médicament par la suite, une fois l'AMM accordée. Cela vaut par exemple pour les extensions d'AMM, les modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'évaluation des rapports périodiques de sécurité, etc. Tout médicament qui fait la preuve de son efficacité dans l'indication revendiquée, de sa sécurité acceptable au regard de son efficacité dans ladite indication, et de sa qualité ne peut se voir refuser l'autorisation d'être mis sur le marché. Celle-ci lui est notifiée 300 jours après

le dépôt de la demande. L'AMM est alors accordée à tous les États membres. La seule limite à ce droit, notamment pour des médicaments destinés à traiter des pathologies peu fréquentes, est que l'AMM centralisée peut n'être accordée que sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament. L'AMM sera maintenue sur la base d'une réévaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire.

Il existe enfin une catégorie d'AMM particulière, dite AMM conditionnelle. Il s'agit d'accorder une AMM centralisée lorsque les experts décrivent une situation d'*unmet medical need*. Une telle situation de besoin médical non satisfait s'observe lorsqu'il n'existe pas de thérapeutique disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visées. Il faut également que les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice favorable mais que des données complémentaires soient nécessaires pour le confirmer. L'AMM sera confirmée – ou non – sur la base de l'évaluation des résultats des études complémentaires par le CHMP. Pour être complet, indiquons que la procédure européenne décentralisée s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins 2 États membres. Il revient alors à l'industriel de demander à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi ceux dans lesquels il envisage de commercialiser son médicament. La procédure européenne de reconnaissance mutuelle, quant à elle, est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États membres de l'Union européenne, appelé État de référence, par d'autres États membres choisis par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM.

On voit ainsi qu'aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM. Seules les données scientifiques issues des phases de R & D et les données techniques sont considérées dans le dossier soumis aux autorités.

En France, il revient alors à une instance administrative autonome et indépendante de procéder à une double évaluation, scientifique et médicoéconomique, des médicaments innovants ayant obtenu une AMM, que ce soit par une procédure européenne ou nationale.

Au sein de la Haute Autorité de santé (HAS), c'est la commission dite de la transparence, composée de médecins, pharmaciens et spécialistes en méthodologie et épidémiologie, qui procède à l'évaluation scientifique. Deux critères vont être retenus : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). On voit donc que le premier est absolu, tandis que le second est relatif. C'est le SMR qui servira à déterminer l'accès au remboursement et le taux de remboursement du médicament, sur la base de la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et de données relatives au médicament considéré dans une indication donnée (son niveau d'efficacité et sa tolérance). Le SMR intégrera également la place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt pour la santé publique.

Le SMR peut ainsi être qualifié de majeur, important, modéré ou faible, ce qui ouvrira droit à un remboursement ; ou insuffisant, ce qui exclut une prise en charge par la collectivité. Mais un SMR insuffisant ne remet pas en cause l'AMM ! C'est le constat par la HAS d'un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par l'Assurance maladie, mais pas pour avoir le droit d'être prescrit, proposé ou vendu, sans remboursement. L'autre critère clé est l'ASMR, qui est une évaluation du progrès thérapeutique apporté par un médicament, par comparaison avec les traitements disponibles dans une indication considérée. L'ASMR peut être jugée majeure, importante, modérée, mineure ou... inexistante. Un générique, ou un biosimilaire, est par définition évalué à ce dernier niveau par rapport à son médicament de référence, alors qu'il a par définition le même SMR.

Enfin, certaines innovations justifiant une ASMR comprise entre I et III ou ayant un impact budgétaire estimé élevé font l'objet d'une évaluation médicoéconomique, confiée à la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), qui va rendre un avis d'efficience (rapport coût-bénéfice). C'est le niveau d'ASMR qui va être utilisé comme base de la négociation de prix entre l'industriel et la tutelle, pour les médicaments dispensés en ville et pour ceux utilisés en milieu hospitalier et figurant sur la liste en sus qui en permet le remboursement à l'établissement en plus du forfait GHS lié à la pathologie ayant motivé l'admission. Finalement, sur la base du SMR, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) fixe le taux de remboursement d'un produit de santé, compris entre 0 (pour un SMR insuffisant) et 100 %.

Il faut noter que pour ce qui est des médicaments du cancer, la pathologie étant elle-même inscrite sur la liste des ALD, tout médicament prescrit dans ce cadre sera intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, quel que soit le taux nominal de remboursement qui pourrait lui être attribué du fait de l'évaluation du SMR.

Dans un second temps, sur la base du niveau d'ASMR, le prix d'une innovation sera négocié entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme public qui regroupe acteurs et décideurs institutionnels de la santé. La négociation intégrera plusieurs facteurs, au-delà de l'ASMR : le prix fixé pour les traitements existants dans l'indication ou les prix pratiqués à l'étranger pour le même médicament.

C'est donc un parcours complexe et totalement distinct de celui qui a conduit à l'AMM qui détermine le prix et le remboursement d'un médicament.

On voit que se pose alors la question de la prise en charge des médicaments en dehors des indications de l'AMM. Le principe est que la liberté de prescription médicale doit être distinguée de la prise en charge par l'Assurance maladie des médicaments prescrits. Dans ces conditions, les médicaments prescrits hors AMM et plus largement hors indications thérapeutiques remboursables ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie. Le praticien est tenu de signaler sur l'ordonnance, la mention "NR" (non remboursable).

Reste le cas, heureusement rare, de médicaments innovants bénéficiant d'une AMM et non, ou non encore, remboursés. Depuis la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2017, le fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) permet la prise en charge des dépenses de médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou du dispositif post-ATU (c'est-à-dire ayant une AMM et en attente d'un accord de prix entre le CEPS et le laboratoire), mais aussi de ceux inscrits sur la liste en sus ou sur la liste de rétrocession.

Prenons l'exemple de l'erlotinib. Cet inhibiteur de tyrosine kinase a une AMM dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. La HAS a estimé que depuis l'arrivée des immunothérapies par anti-PD-1/PD-L1, l'erlotinib n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication, notamment en 3<sup>e</sup> ligne de traitement et au-delà, après échec des immunothérapies et de la chimiothérapie. Dans son avis rendu en février 2019, la HAS indique : "Le service médical rendu [par l'erlotinib] est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication 'traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie'. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, [l'erlotinib] est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées." La HAS fonde son avis sur le fait qu'"aucune donnée méthodologiquement recevable ne documente son efficacité ou sa tolérance dans les situations décrites par l'AMM". Il y a là manifestement une différence d'appréciation. "Vérité en deçà des Pyrénées, erreur au-delà", comme l'a écrit Pascal il y a 3 siècles et demi...