



# Contexte réglementaire des Médicaments de Thérapie Innovante – Enjeux futurs



Christophe DUGUET  
Directeur des affaires publiques AFM-Téléthon

- Médicament innovant
  - Un médicament avec un nouveau mécanisme d'action
  - Un médicament qui apporte une plus value thérapeutique importante (ASMR 1,2 ou 3)
- MTI (Médicaments de Thérapie Innovante)
  - Une définition et un cadre réglementaire européen spécifiques

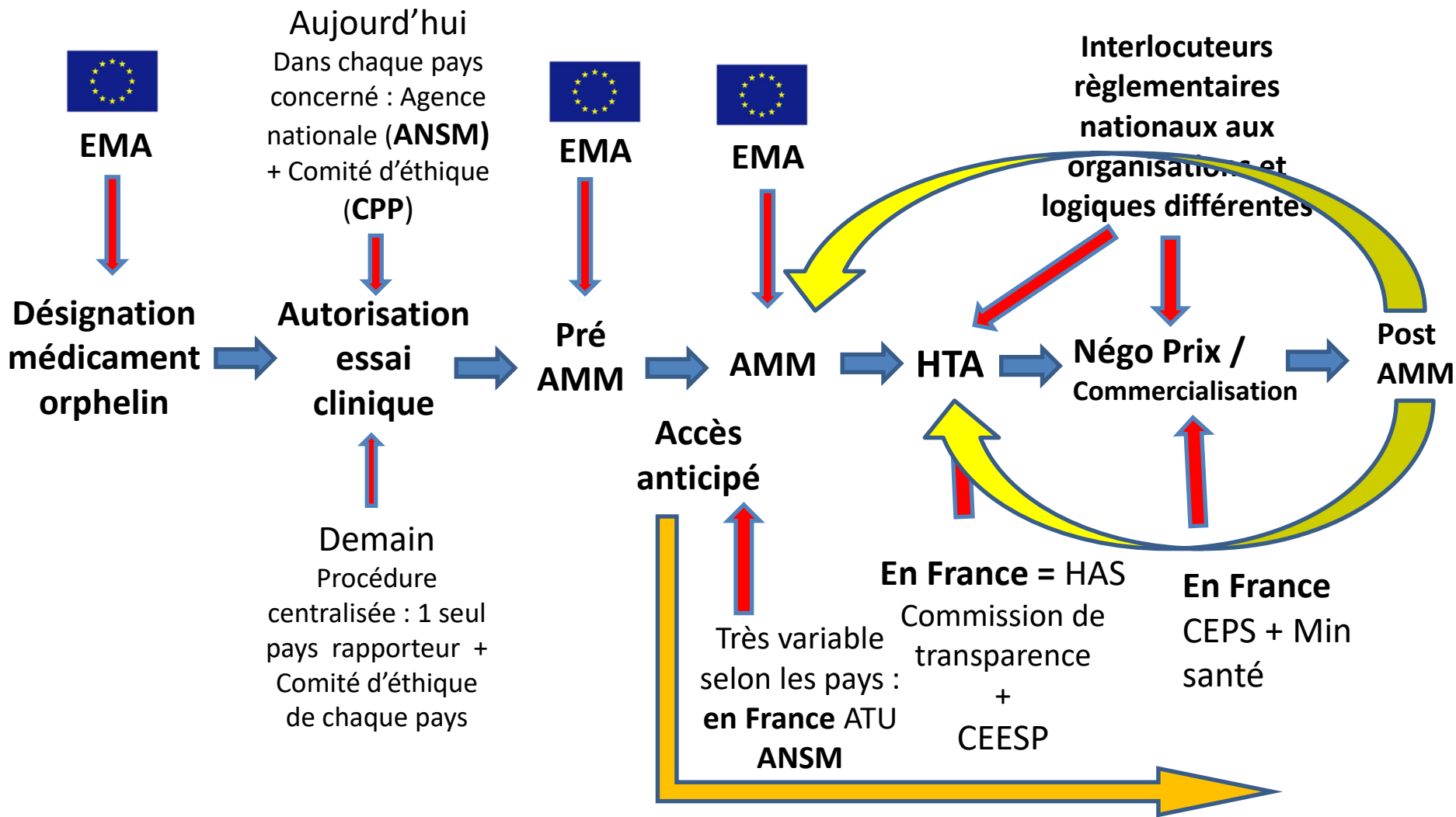


## Thérapies innovantes : des définitions ?

- **MTI - Médicaments de Thérapie Innovante**
  - Thérapie génique
  - Thérapie cellulaire
  - Ingénierie tissulaire
  - Thérapies combinées
- **MTI et MTI-PP (MTI- Préparés Ponctuellement)**



# Le process réglementaire



## Pour les MTI quelques différences

- Le CAT, comité européen spécialisé
- En France, l'intervention du HCB - Haut conseil des biotechnologies
  - avis de classement du produit de thérapie génique et mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation.
  - agrément des sites impliqués dans l'essai clinique
  - agrément des sites pour la dispensation du produit (en ATU ou après l'AMM)



- Le médicament est destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché français
- Le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable
- Le traitement ne peut pas être différé
- Le médicament ne dispose pas d'une AMM, même dans une autre indication

## ATU nominative

- Demandé par un médecin sous sa responsabilité pour un patient donné si pas d'essai clinique ou d'ATU de cohorte en cours
- Un nouveau dispositif ANSM
  - Nouveau formulaire
  - Demande simplifiée si référentiel existant
  - Dans certains cas obligation de respect d'un PUT, Protocole d'Utilisation Thérapeutique

## ATU de cohorte

- Demandé par un laboratoire avec engagement sur un délai de dépôt d'une demande d'AMM
- Tous les patients remplissant les critères peuvent y avoir accès
- Obligation d'un PUT, Protocole d'Utilisation Thérapeutique et suivi du recueil d'information

# ATU → Post ATU

- Après l'AMM, le relais de l'ATU est pris par le dispositif Post ATU jusqu'à la publication du prix final
- Si le champs de l'AMM est plus large que l'indication de l'ATU et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique l'indication du Post ATU peut être étendue au champs de l'AMM
- **Pour tout médicament en ATU, ATUc, Post ATU**
  - Liberté de prix du laboratoire : gratuit ou facturé à l'hôpital
  - Mais remboursement du trop perçu lorsque le prix final est fixé
  - Dans certains cas, au bout d'un an, reversement provisoire du montant dépassant 10 000 euros par patient et par an
  - Dans tous les cas, quel que soit le prix demandé, les hôpitaux se font rembourser intégralement leurs dépenses par l'assurance maladie (ligne budgétaire spécifique non plafonnée)

# ATU → Post ATU

## des durcissements ...

- Avec le nouveau PLFSS la législation va se durcir « à cause » de deux médicaments concernant les maladies neuromusculaire ...
  - Suppression de la liberté de prix pour les ATU nominatives
  - Possibilité de fixation d'un nombre maximal d'ATU nominatives pouvant être accordées
  - Fort durcissement des critères médicaux permettant d'obtenir des ATU



# La négociation du prix

- Concerne les médicaments très coûteux ou ceux remboursés en ville
- Négociation conduite par une instance interministérielle, le **CEPS - Comité Économique des Produits de Santé**
- Une négociation très cadrée par la Loi et des accords conventionnels sur la base de l'ASMR, du SMR, de l'efficacité médico-économique ainsi que des prix pratiqués dans des pays de référence
- Les industriels n'ont pas à justifier de leurs coûts pour expliquer leurs demandes de prix
- Un rapport de force très compliqué lorsqu'il y a une réelle innovation thérapeutique sans alternative ce qui conduit à une injustifiable envolée des prix
- Les négos sont de plus en plus longues et difficiles
- Pour les médicaments très coûteux, le prix facial (prix public facturé) est de plus en plus différent du prix final réel pour la collectivité après remises de fin d'année (protégé par le secret des affaires)
  - Accords de « capping » systématiques au-delà de 50 000 euros/patient/an
  - Le prix payé par l'Hôpital et remboursé par l'assurance maladie est toujours supérieur ou très supérieur au prix réel

## Les enjeux de la thérapie génique

- Aujourd'hui, des premiers produits de thérapie génique sont disponibles
- Cancérologie : Yescarta et Kymriah
- Strimvelis : disponible en allant en Italie
- Luxturna : disponible en post ATU, prix en cours de négociation
- Zynteglo : AMM, prix en cours de négociation, pas d'ATU
- Zolgensma : ATU nominative en attente d'AMM

**Une quarantaine attendus d'ici 3 à 4 ans**

**Des prix revendiqués et pratiqués temporairement très élevés mais pas encore de prix fixés en France**

## Les enjeux de la thérapie génique

- Est-on en capacité de produire suffisamment de produits ?
- Notre système de santé est-il en capacité de faire face à des revendications de prix exponentielles pour un grand nombre de produits ?

## Des risques de rationnement ?

- **1 - Un rationnement par les laboratoires** qui ne seront pas dans la capacité de produire les quantités suffisantes de produits pour faire face à la demande
- **2 - Un rationnement par les autorités de santé** si les prix restent dans les niveaux revendiqués actuels
- **3- Un rationnement pour des raisons géopolitiques.** L'accès au traitement pour les patients français dépend uniquement de centres de décisions hors de l'Union européenne
- **4 - Un rationnement par le système hospitalier.** Il ne suffira pas qu'un traitement de thérapie génique existe et qu'il soit pris en charge pour que tous les patients qui pourraient utilement en bénéficier y aient accès rapidement. Encore faut-il que les équipes hospitalières compétentes aient rapidement les moyens financiers et humains pour s'adapter à l'injection et au suivi de long terme de ces traitements ainsi qu'aux nouvelles prises en charges qu'il faudra inventer pour des patients qui auront des évolutions cliniques jusque-là inconnues.

- **Exclusion des maladies ultra ou mégarares** qui ne concernent qu'une poignée de patients, et dont les caractéristiques font qu'avec le cadre réglementaire et les mécanismes actuels du marché elle pourront difficilement accéder à un traitement ...
- **Exclusion et perte de chance majeure pour des malades qui n'auront pas été dépistés suffisamment tôt, notamment grâce au dépistage néonatal.**
  - accepter de réaliser du DNN sur la base de l'identification directe de mutations génétiques. Cette approche nouvelle est aujourd'hui techniquement et économiquement viable mais réglementairement et opérationnellement impossible
  - Améliorer la réactivité de notre système de santé pour pouvoir inclure dans le programme de DNN une nouvelle maladie dès qu'un traitement pertinent, et efficace dès le plus jeune âge, est mis sur le marché

## Améliorer d'un facteur 100 la productivité et doter la France d'une filière industrielle de thérapie génique

- 1) Créer un **fonds d'investissement ambitieux dédié aux thérapies géniques**, permettant de soutenir les start-ups plus loin dans leur développement.
- 2) Créer un **intégrateur industriel en bioproduction**, s'appuyant sur les forces existantes dans le domaine du développement de la thérapie génique et fédérant des expertises académiques et privées. Cet intégrateur serait notamment composé de trois pôles pluridisciplinaires:
  - Sciences des bioproductions afin de générer les innovations de rupture ;
  - Développement de nouveaux procédés industriels ;
  - Innovation et approvisionnement en matières premières issues de la biotechnologie, critiques pour la production des médicaments.

### **Modifier les modalités de fixations des prix et améliorer la transparence**

- Arrêter de fixer des prix uniquement sur une valeur supposée, souvent très difficile à déterminer
- Mettre en œuvre la récente résolution de l'Organisation mondiale de la santé sur la transparence des prix des médicaments

# Adapter rapidement le système de santé à l'arrivée des MTI

- Dépistage néonatal
- Donner les moyens humains et organisationnel pour que le système hospitalier puisse être réactif
- Organiser le suivi à long terme des patients traités



## Pour les MTI, les médicaments innovants, les repositionnements, les utilisations hors AMM, les défis sont nombreux

La réglementation est complexe et mouvante. Elle est parfois mal connue ou mal interprétée par certains acteurs locaux.

La veille, le partage et la circulation d'informations réglementaires validées au sein des filières sont nécessaires



**« Action 4.2 du PNMR 3 :**

***Créer un observatoire des traitements dans chaque filière de santé maladies rares »***

## Chaque filière se dotera d'un observatoire des traitements

- L'observatoire sera un lieu **d'échange**, de **concertation**, de **centralisation de l'information**, de **mutualisation** et de **construction de consensus** sur les sujets relatifs aux médicaments, aux dispositifs médicaux et ainsi qu'aux pratiques non médicamenteuses.
- Il associera des représentants des **acteurs de la prescription**, de la dispensation et de **l'administration des traitements** ainsi que des représentants des **associations de patients** et des acteurs de la recherche clinique de la filière.

- Un repérage des **nouvelles molécules en développement**
- Un recensement des **médicaments hors AMM distinguant** :
  - Ceux pouvant faire l'objet d'une RTU ou d'un repositionnement
  - Ceux pour lesquels les données disponibles sont insuffisantes et doivent faire l'objet, soit d'un essai clinique, soit d'un registre.
- Une identification et **un suivi des difficultés organisationnelles et financières liées à la prescription, l'administration et l'accès effectif des patients aux traitements**
- **Une veille** :
  - sur les médicaments anciens susceptibles de faire l'objet d'un arrêt de commercialisation ;
  - sur les risques de ruptures et tensions d'approvisionnement ;
  - sur l'avancée des procédures en cours (AMM, RTU, essais...).
- **Une formation et une information des prescripteurs**

- Les travaux de chaque observatoire sur le repérage, le recensement et la veille organisés sur les médicaments, feront l'objet d'une **formalisation dans un tableau** établi de manière concertée et partagée au sein des filières.
- A partir de ce tableau, il appartiendra à chaque observatoire de **bâtir une stratégie spécifique à la filière en matière de portage des médicaments** en termes de développement, de repositionnement, d'établissement d'une RTU, de mise en place d'un recueil de données complémentaires ou de promotion d'essais cliniques.
- Chaque année, un point de l'ordre du jour du COPIL filières sera consacré à un échange et un retour d'expérience sur l'activité des observatoires. Dans cette perspective, **chaque observatoire établira un rapport d'activité annuel.**

