

Extraits de la veille documentaire Prescrire

1- Assurance maladie "Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance maladie pour 2023" juillet 2022 : 344 pages.

2- Monnet M "Profil socio-économique et médical des patients pris en charge à l'hôpital Lariboisière et n'ayant pas de médecin traitant, freins et leviers à leur suivi en médecine générale" Thèse médecine générale n° 062, Paris, 2019 : 57 pages.

3- Delaplace N "Profil socio-économique et médical des patients sans médecin traitant consultant à l'hôpital Lariboisière et facteurs associés à leur suivi en médecine générale" Thèse médecine générale n° 58, Paris, 2023 : 52 pages.

4- Champion K (responsable de l'unité fonctionnelle Médecine interne ville ambulatoire à l'hôpital Lariboisière), Monnet M ("médecin partagée") et Villeneuve J ("médecin partagée", directrice du centre de santé Richerand, vice-présidente de la CPTS Paris 10). Entretiens avec Prescrire, 3 mai et 19 octobre 2023, 1 heure + Champion K et Monnet M. Entretien avec Prescrire, 7 juillet 2023, 15 minutes.

5- CPTS Paris 10 "Communauté professionnelle territoriale de santé Paris 10. Projet de santé" décembre 2020 : 40 pages.

6- APMNews "Médecins partagés entre Lariboisière (AP-HP) et un centre de santé : une réussite pour le parcours de soins de patients précaires" 1^{er} décembre 2021 : 3 pages.

7- Prescrire Rédaction "Tuberculose : un diagnostic médical et social" Rev Prescrire 2021 ; 41 (456) : 780.

POLITIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ

"Accès direct" : un dispositif dérogatoire français d'admission au remboursement qui risque de coûter cher

RÉSUMÉ

● En France, depuis juillet 2021, plusieurs dispositifs dérogatoires à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été mis en œuvre, dont l'accès précoce pré-AMM. D'autre part, un dispositif d'accès précoce post-AMM a permis un remboursement dérogatoire anticipé, après l'AMM et avant l'avis de la Commission de la transparence. Ces accès précoces visent à accélérer l'accès pour les patients à des médicaments « *présupposés innovants* ».

● En juillet 2023, un autre dispositif dérogatoire d'admission des médicaments au remboursement, expérimental, a été réglementé : « l'accès direct ». Le médicament est alors remboursable après l'avis de la Commission de la transparence, mais sans attendre les résultats de la négociation du prix. Il s'agit d'accélérer la mise à disposition de certains médicaments en alternative à l'accès précoce post-AMM, présageant encore d'un accroissement des dépenses, pour un bénéfice sanitaire à évaluer.

Rev Prescrire 2024 ; 44 (484) : 142-145

En France, depuis juillet 2021, plusieurs dispositifs dérogatoires à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été mis en œuvre pour remplacer les systèmes de dérogations plus anciens, dont les autorisations temporaires d'utilisation (ATU ou RTU) : l'accès précoce pré-AMM ; l'accès compassionnel ; et le cadre de prescription compassionnelle (lire le tableau p. 143) (1). De plus, une procédure d'accès précoce post-AMM permet un remboursement anticipé de médicaments sur les mêmes critères que l'accès précoce pré-AMM (présomption d'innovation notamment) avant même que la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) n'ait mené et publié son évaluation du service médical rendu (SMR) et de son amélioration éven-

a- En vue de l'admission au remboursement et de la fixation du prix du médicament, la Commission de la transparence évalue : d'une part le service médical rendu (SMR), qui détermine le taux de remboursement par l'assureur maladie obligatoire ; et d'autre part l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui influe sur la fixation du prix. Selon que le SMR est majeur ou important, modéré ou faible, le médicament est plus ou moins remboursable. S'il est insuffisant, le médicament n'est pas remboursable. L'ASMR peut être un progrès majeur (niveau I), important (II), modéré (III), ou mineur (IV), ou une absence de progrès (V) (réf. 3).

tuelle (ASMR) (a)(1). Un accès précoce post-AMM peut être le relais d'un accès précoce pré-AMM ou être octroyé sans qu'il y ait eu d'accès précoce pré-AMM. Ces dispositifs visent à accélérer l'accès des patients à des médicaments « *présupposés innovants* », par rapport aux règles dites de droit commun de l'AMM ou du remboursement (2).

À lire ou relire dans l'Application Prescrire

• Les accès précoces et compassionnels aux médicaments. Première partie. 1992-2020 : retour sur 28 ans d'autorisations et de remboursements dérogatoires en France (n° 469, p. 852-859)

• Les accès précoces et compassionnels aux médicaments. Seconde partie. Les dispositifs mis en œuvre en France depuis juillet 2021 (n° 471, p. 59-67)

Recherche ou Par le menu "Numéros Prescrire"

La loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2022 a créé, à titre expérimental, un nouveau dispositif dérogatoire au remboursement « *d'accès direct* » pour accélérer encore la mise à disposition de certains médicaments sous conditions (lire plus loin) (3). Début 2024, ce dispositif est en application (4a6).

Une alternative pour les firmes au dispositif d'accès précoce. Le dispositif d'accès direct découle d'une volonté politique exprimée lors d'un Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) présidé par le président de la République en 2021 : créer « *un mécanisme d'accès immédiat au marché* »

pour des médicaments dans une ou des indications particulières apportant au moins un progrès mineur comme alternative à un accès précoce (7).

Sont éligibles au dispositif d'accès direct : les médicaments pourvus d'une AMM pour lesquels un avis de la Commission de transparence a été publié et concluant à un SMR coté majeur ou important, dans la ou les indications concernées, et à une AMSR de niveau I à IV. Ne sont pas éligibles à l'accès direct : les médicaments qui ne répondent pas aux critères ci-dessus (notamment : SMR modéré ou faible, et ASMR de niveau V) ou qui font « *l'objet, dans une indication particulière, d'une autorisation d'accès précoce* » (et donc d'une prise en charge dérogatoire) ; ainsi que ceux dispensés en officine et déjà inscrits dans d'autres indications sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ou pris en charge au titre d'un cadre de prescription compassionnelle (ex-RTU, recommandation temporaire d'utilisation). Si le médicament est réservé à l'usage hospitalier, la firme doit déposer un dossier auprès des ministres en charge de la santé et de la Sécurité sociale afin d'obtenir une inscription de ce médicament sur la liste dite "en sus" (alias horsT2A) qui permet un financement direct par l'assurance maladie et non sur les forfaits d'hospitalisation (3).

La demande d'accès direct est adressée par la firme exploitant le médicament aux ministres en charge de la santé et de la Sécurité sociale. Elle peut concerner une ou plusieurs indications, mais est examinée indication par indication (4,5).

Tableau. Les dispositifs dérogatoires à l'AMM et au remboursement en France

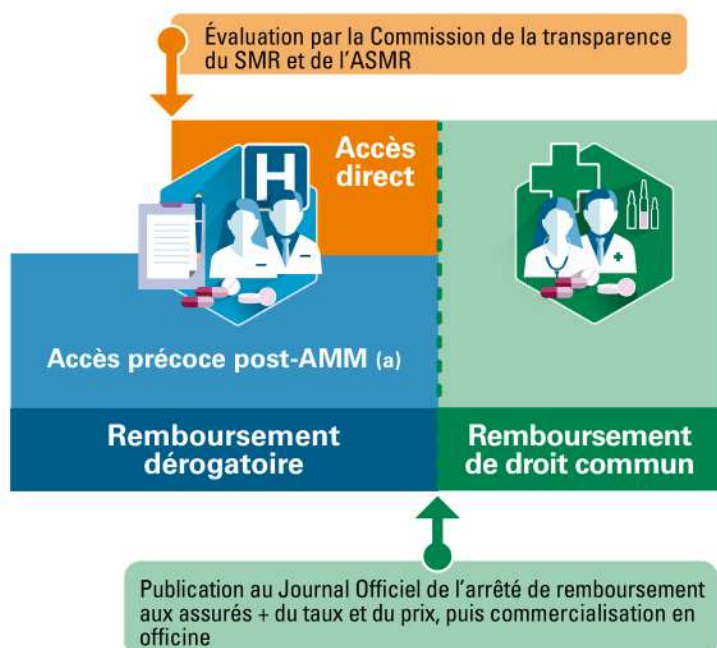
Intérêt commercial pour les firmes	Avant le 1 ^{er} juillet 2021	AMM (a) en France	SMR/ASMR déjà fixés (b)	Début 2024
Moindre	Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative (1992), principalement de spécialités importées	NON	NON	Autorisation d'accès compassionnel
	Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) (2014)			Cadre de prescription compassionnelle
Majeur	ATU de cohorte (1992)	NON	NON	Accès précoce pré-AMM
	ATU d'extension d'indication (2019)			
	Post-ATU (2014)	OUI	NON	Accès précoce post-AMM
	Remboursement précoce (2019)			
Majeur	ATU nominative pré-AMM (1992)	NON	NON	Autorisation d'accès compassionnel dite "accès très précoce"
Majeur	—	OUI	OUI	Accès direct (Loi du 23 décembre 2021)

© Prescrire

a- Autorisation de mise sur le marché. b- Service médical rendu / Amélioration du service médical rendu.

1- Prescrire Rédaction "Les accès précoces et compassionnels aux médicaments" Rev Prescrire 2023 : 43 (471) : 59-67.

Figure. Dispositifs dérogatoires au remboursement en France début 2024 pour un nouveau médicament remboursable en ville



AMM : autorisation de mise sur le marché
ASMR : amélioration du service médical rendu
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
SMR : service médical rendu

a- Un accès précoce post-AMM peut être un relai d'un accès précoce pré-AMM (ex-post ATU) ou non (ex-remboursement précoce).

Médicaments disponibles seulement via certains hôpitaux. L'accès direct est autorisé par décision ministérielle. Une décision positive ouvre droit à une prise en charge par la Sécurité sociale durant maximum un an (4). Ceci a pour effet d'accélérer la commercialisation du médicament de quelques mois, puisque celle-ci survient en général, selon les règles de droit commun, à la suite de la négociation entre la firme et le Comité économique des produits de santé (CEPS) dont résulte la fixation du prix du médicament (7). L'arrêt de la prise en charge au titre de l'accès direct survient au bout d'un an, et le rend caduc, ou avant si le prix a été fixé et l'arrêté de prise en charge publié selon les règles de droit commun, ou encore si la firme a retiré sa demande de remboursement (voir la figure ci-dessus) (3).

La firme s'engage à fournir le médicament durant la période d'accès direct, ainsi qu'au moins un an après son terme. Durant la période d'accès direct, la firme ne peut déposer de demande de remboursement ou d'agrément aux collectivités pour une autre indication (3).

Pour les patients qui ne sont pas hospitalisés, les médicaments d'accès direct sont disponibles uniquement dans le cadre de la rétrocession auprès des pharmacies hospitalières (alias PUI, pour pharmacies à usage intérieur) (3). Les ministres peuvent, par arrêté, limiter la liste des établissements de santé habilités à dispenser ces médicaments ou leur imposer certaines conditions (4). Ainsi, les médicaments d'accès direct qui ne sont pas, selon leur AMM, réservés aux patients hospitalisés, et donc prévus pour être dispensés en ville, deviendront accessibles en officine seulement une fois le processus d'admission au remboursement finalisé (taux de remboursement et prix négocié avec le CEPS).

Large champ d'éligibilité, mais des conditions particulières de prescription et de dispensation.

L'accès précoce est restreint aux maladies graves ou rares, ou en présence d'une présomption d'innovation, ou si le traitement n'est pas différable même si des alternatives thérapeutiques existent (1,3,7). Ces critères de restriction ne s'appliquent pas à l'accès direct.

Le remboursement des médicaments du dispositif accès direct est conditionné par la publication d'un arrêté ministériel qui peut le cas échéant préciser « les conditions particulières de prescription, de dispensation, d'utilisation, notamment de durée de prise en charge, ou de délivrance lorsque la spécialité est prescrite sur une ordonnance de dispensation conditionnelle ». L'arrêté peut mentionner des « éléments relatifs aux circonstances et aux indications de prescription ». Le report par le prescripteur de ces mentions sur l'ordonnance conditionne le remboursement. Celui-ci doit en outre informer le patient des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Indépendamment des conditions de prise en charge, l'ordonnance doit obligatoirement comporter, pour tout accès direct, la mention « *prescription au titre de l'accès direct* » (4).

L'arrêté de prise en charge peut aussi préciser des modalités techniques spécifiques au cadre de l'accès direct et de suivi du patient. Les décisions de prise en charge, par spécialité et indication, et leur arrêt, sont rendues publiques sur le site du ministère de la Santé (4).

Prix libre ou fixé par le CEPS. Si la spécialité concernée par la demande d'accès direct fait déjà l'objet, pour d'autres raisons, d'une dispensation à l'hôpital et d'une prise en charge dans d'autres indications ayant nécessité la fixation d'un prix ou d'un tarif, celui-ci s'applique pour l'accès direct (b)(4). Dans le cas contraire, le prix maximal qu'il en coûte à

b- Cela concerne les médicaments rétrocédables par les pharmacies hospitalières ou ceux inscrits sur la liste dite "en sus" (alias hors T2A), c'est-à-dire financés directement par l'Assurance maladie et non via les forfaits d'hospitalisation (articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du Code de la Sécurité sociale).

l'hôpital (dénommé indemnité maximale) est librement fixé par la firme, dans l'attente du prix convenu avec le CEPS. Cette liberté est limitée dans le temps puisque, si le prix n'a pas été convenu au bout de 10 mois, le CEPS le fixe d'autorité (3).

L'accès direct limite donc à 10 mois la durée des négociations entre la firme et le CEPS, à compter de l'accord pour l'accès direct. Sans surprise, le Leem, syndicat français des firmes pharmaceutiques, a alerté sur le risque que soient fixés d'autorité des prix inférieurs à leurs ambitions internationales. Il a aussi souhaité que soit garantie la possibilité de mettre fin à leur demande d'accès direct avant la fixation du prix si les négociations s'annonçaient défavorables. Une adaptation de l'accord-cadre entre firmes et CEPS était en cours durant l'été 2023 au sujet de l'accès direct (8).

Remboursement à 100 % et système de remises.

Le taux de remboursement des médicaments en accès direct est de 100 % (4). Le financement public est donc entièrement à la charge de l'assureur maladie obligatoire, quand bien même l'avis de la Commission de transparence présagerait d'un remboursement à 65 %.

Un système de remises que les firmes reversent à la Sécurité sociale a vocation à amortir la dépense publique (4,6). Leur montant est calculé sur la base du chiffre d'affaires annuel facturé par les firmes aux établissements de santé, et selon la différence entre le prix librement fixé par la firme et celui qui résulte des négociations avec le CEPS (6,9).

Dans le cas où la spécialité n'est in fine pas inscrite au remboursement, la loi exige de la firme qu'elle « permet[te] l'achat de la spécialité pour les continuités de traitement » (3). Certaines dérogations autorisées durant l'accès direct restent valables, notamment celle permettant l'accès du médicament dans certains hôpitaux (3). Bien qu'aucun prix n'ait été fixé du fait de l'absence d'admission au remboursement, le système de remise ou de restitution s'applique, et pour le calcul, le CEPS définit un prix de référence (9).

Le manquement de la firme à son engagement à garantir la continuité des traitements peut donner lieu à une pénalité financière prononcée par les ministres et allant jusqu'à hauteur de 30 % du chiffre d'affaires réalisé en France sur la spécialité au cours des deux ans précédant le constat du manquement (9).

Les règles normales d'admission au remboursement en passe de devenir l'exception ? La période prévue d'expérimentation du dispositif d'accès direct est de 2 ans. Un rapport d'évaluation du dispositif sera à remettre au Parlement par le gouvernement dans un délai de 21 mois à compter du début de l'expérimentation (3). On ne sait pas quel aura été l'intérêt de l'accès direct en matière de qualité des soins ni de dépenses de santé, mais la pression sera probablement encore forte pour accélérer l'accès aux nouveaux médicaments (10).

Au 18 décembre 2023, un seul accès direct a été autorisé. Il concernait une thérapie génique, à laquelle l'accès précoce avait été refusé quelques mois plus tôt. Le prix maximal demandé par la firme (alias indemnité maximale) s'élève à 2,8 millions d'euros par patient (11 à 13).

En France, l'empilement des dispositifs dérogatoires à l'AMM et aux processus normaux d'admission des médicaments au remboursement fait que peu à peu les exceptions et le cas par cas deviennent la règle, rendant le système d'accès au marché complexe et peu lisible pour les soignants et les patients. En matière de contrôle des dépenses, l'étude d'impact de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2022 a estimé le coût annuel moyen de l'accès direct à 100 millions d'euros (7).

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Les accès précoces et compassionnels aux médicaments. Seconde partie. Les dispositifs mis en œuvre en France depuis juillet 2021" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (471) : 59-67.
- 2- Prescrire Rédaction "Les accès précoces et compassionnels aux médicaments. Première partie. 1992-2020 : retour sur 28 ans d'autorisations et de remboursements dérogatoires en France" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (469) : 852-859.
- 3- "Loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022" *Journal Officiel* du 24 décembre 2021 : 68 pages.
- 4- "Décret n° 2023-367 du 13 mai 2023 (...) relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct » de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie" *Journal Officiel* du 14 mai 2023 : 4 pages.
- 5- "Arrêté du 17 mai 2023 fixant la liste des pièces composant le dossier de demande de prise en charge d'une spécialité pharmaceutique au titre du dispositif dit « d'accès direct » (...) " *Journal Officiel* du 17 mai 2023 : 2 pages.
- 6- "Arrêté du 30 juin 2023 fixant le barème progressif selon lequel est défini le taux des remises (...) relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct » de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie" *Journal Officiel* du 8 juillet 2023 : 2 pages.
- 7- Assemblée nationale "Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2022. Annexe 9 : fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi" 7 octobre 2021 : 288- 291.
- 8- APM "Médicament : un avenant à l'accord-cadre Etat-industrie sur l'accès direct espéré à la rentrée" 4 juillet 2023.
- 9- Nîle "Note. Décret sur l'accès direct" 15 mai 2023 : 5 pages.
- 10- Prescrire Rédaction "Commission de transparence : priée de passer en mode dégradé !" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (478) : 616.
- 11- "Arrêté du 5 décembre 2023 relatif à la prise en charge (...) au titre du dispositif d'accès direct (...) " *Journal Officiel* 12 décembre 2023 : 2 pages.
- 12- HAS "Décision (...) portant refus d'accès précoce de la spécialité Hemgenix" 25 mai 2023 : 2 pages.
- 13- Ministère de la santé "Tableau des indemnités maximales réclamées pour les produits faisant l'objet d'autorisation d'accès direct" 12 décembre 2023.