

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 7 novembre 2022  
Par M DURIEZ Lucas**

---

**La procédure d'accès précoce, un an après la réforme de juillet 2021, quels impacts sur l'accès à l'innovation du médicament en France ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme PERROY Anne-Catherine, Professeur de Droit et économie pharmaceutique à Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M COTTARD Kevin, Market Access manager chez Novartis à Paris

**Assesseur(s) :** Mme LEHMANN Hélène, Maître de conférences des universités en Droit et économie pharmaceutiques à Lille



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHER-AERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

**Maitres de Conférences des Universités (MCU)**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>	<b>Section CNU</b>
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI -BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEM Y	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON- HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILL Y	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI- BEN YELLES	Chérifa- Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAU X	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROT H	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux  
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont  
propres à leurs auteurs.**



## **Remerciements**

À mon directeur de thèse, **Monsieur Kevin Cottard**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer mon travail. Ta patience hors pair, ta disponibilité en tout temps, les directives et orientations permanentes, sans oublier ta connaissance infaillible de l'accès précoce, m'ont amené à aller plus loin dans cet exercice. Je tiens à t'exprimer ma plus profonde reconnaissance pour cela. Ce sera mon ultime merci.

À **Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy**,

Je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de présider ce jury et de juger de la qualité de ce travail. Je tiens de plus à vous remercier pour l'enseignement que vous nous avez apporté au cours du cursus universitaire.

À **Madame le Docteur Hélène LEHMANN**,

Pour avoir accepté spontanément de faire partie de mon jury. Je suis honoré de votre présence et de l'analyse que vous saurez apporter à ce travail.

À **ma famille**,

En particulier **mes parents et à Lou** de m'avoir toujours soutenu et épaulé depuis mon enfance. Merci d'avoir cru en moi et en mes capacités me permettant alors d'arriver là où je suis. À **Géraldine, Thierry, Louis, Julie et Charlotte**, continuellement présent dans les moments de doutes, de m'avoir donné votre œil extérieur et avisé au regard de la situation. Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement mes grands-parents, **Daniel et Régine**, présents à chaque instant de ma vie, réelle clé de voûte de mon apprentissage, sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je deviens.

À **Marie**, pour ton soutien quotidien indéfectible et ton enthousiasme contagieux que tu m'offres depuis ces 5 dernières années. Merci pour tout ce que tu m'apportes. Merci de m'avoir donné l'assurance qui me faisait parfois défaut. Merci pour ton soutien dans les moments de doute.

**À mes amis,**

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener ce parcours et cette thèse à son terme.

Néanmoins, je ne peux pas m'abstenir de mentionner certaines personnes telles que :

**Rodolphe, Gaultier, Clément, Sarah, Adrien, Mathilde, Yasmine, Youssef, Axel, Flavien, Manon, Geoffrey ...**

## Table des matières

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>17</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>19</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>19</b>
<b>Liste des annexes .....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>22</b>
<b>1. Les accès dérogatoires aux médicaments en France : de la création des ATU en 1992 à la réforme de l'accès précoce.....</b>	<b>24</b>
<b>1.1. Le parcours d'accès au marché du médicament en France .....</b>	<b>24</b>
1.1.1. L'autorisation de mise sur le marché .....	24
1.1.2. L'admission au remboursement .....	24
1.1.3. La Commission de la Transparence (CT).....	25
1.1.4. Les procédures d'accès dérogatoires .....	27
<b>1.2. Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) .....</b>	<b>29</b>
1.2.1. Création du système et mise en place progressive .....	29
1.2.2. Le recueil de données .....	32
1.2.3. La dispensation des médicaments sous ATU .....	33
1.2.4. Le financement des médicaments sous ATU .....	33
1.2.5. La continuité de traitement après l'arrêt d'une ATU .....	34
1.2.6. Transition vers le nouveau dispositif d'accès précoce et compassionnel .....	35
<b>1.3. La réforme de l'Accès précoce et compassionnel.....</b>	<b>37</b>
1.3.1. Les principes de la réforme de l'accès précoce.....	37
1.3.2. L'accès précoce .....	37
1.3.3. L'accès compassionnel .....	38
1.3.3.1. L'autorisation d'accès compassionnel .....	38
1.3.3.2. L'accès compassionnel très précoce.....	38
1.3.3.3. Le cadre de prescription compassionnelle.....	39
1.3.4. Les critères d'éligibilité d'une demande d'Accès Précoce .....	40
1.3.4.1. Une maladie grave, rare ou invalidante.....	40
1.3.4.2. L'absence de traitement approprié .....	40
1.3.4.3. Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement .....	41
1.3.4.4. Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent .....	41
1.3.5. La procédure de demande d'autorisation d'accès précoce.....	44
1.3.5.1. Demande Pré-AMM.....	44

1.3.5.2.	Demande Post-AMM .....	45
1.3.5.3.	Les délais de traitement des demandes d'accès précoce .....	46
1.3.6.	Les engagements additionnels du laboratoire.....	47
1.3.7.	Doctrines relatives à la réforme.....	48
1.3.7.1.	Objectif de la doctrine.....	48
1.3.7.2.	Une seconde version de la doctrine parue en mai 2022.....	48
1.3.8.	Le protocole d'utilisation temporaire et de recueil des données (PUT-RD) .....	51
1.3.9.	Contribution des associations de patients.....	52
1.3.10.	Financement des médicaments faisant l'objet d'accès précoces et compassionnels.....	53
1.3.10.1.	Fixation de l'indemnité d'un médicament .....	53
1.3.10.2.	Modalités de régulation du prix : les remises et majorations.....	54
1.3.10.2.1.	Les remises .....	54
1.3.10.2.2.	Les majorations.....	55
<b>2.</b>	<b>Accès précoce : quel bilan un an après sa mise en œuvre ?.....</b>	<b>57</b>
<b>2.1.</b>	<b>Objectif, matériel et méthodologie .....</b>	<b>57</b>
2.1.1.	Objectif.....	57
2.1.2.	Matériel et Méthodologie .....	58
<b>2.2.</b>	<b>Présentation des résultats .....</b>	<b>60</b>
2.2.1.	L'engouement des laboratoires .....	60
2.2.1.1.	Le nombre de demandes d'accès précoce et leur répartition au sein des différentes procédures.....	60
2.2.1.2.	Bilan des évaluations des demandes d'AP.....	64
2.2.2.	Le respect des délais réglementaires.....	65
2.2.2.1.	Demandes d'accès précoce classiques .....	65
2.2.2.2.	Dossier relatif à un passage d'un AP1 vers un AP2.....	69
2.2.2.3.	Les dossiers des spécialités COVID .....	69
2.2.3.	La relation entre la demande d'éléments complémentaires et l'octroi d'un avis favorable .....	71
2.2.4.	Les motifs de refus des AP.....	72
2.2.4.1.	Répartition des motifs de refus des critères d'éligibilité .....	72
2.2.4.2.	Décorrélations entre l'avis de la CT et la prise de décision finale du collège de la HAS.....	74
2.2.5.	La répartition générale des aires thérapeutiques sollicitées et octroyées .....	76
2.2.6.	L'engagements des associations de patients.....	79
2.2.7.	Bilan sur les AP ayant eu une évaluation au titre du droit commun .....	80
2.2.7.1.	L'évaluation des dossiers d'AP au titre du droit commun .....	80
2.2.7.2.	La relation entre l'obtention d'un AP et la durée d'évaluation des dossiers au titre du droit commun.....	83
2.2.7.3.	Etudes des AP ayant rencontré des difficultés pour leur prise en charge de droit commun.....	85
2.2.7.3.1.	RONAPREVE (casirivimab / imdévimab)[68, 69] .....	85

2.2.7.3.2. ABECMA (idecabtagene vicleucel)[72, 73].....	86
2.2.7.3.3. IMCIVREE (setmélanoïde)[74, 75].....	88
2.2.7.3.4. MINJUVI (tafasitamab)[76, 77] .....	89
2.2.7.3.5. LUMYKRAS (sotorasib)[79, 80] .....	91
2.2.7.3.6. Synthèse .....	92
<b>2.3. Discussions et perspectives .....</b>	<b>93</b>
2.3.1. L'évolution de la procédure de recueil des données .....	93
2.3.2. L'accès direct potentiel frein à l'accès précoce ? .....	96
<b>3. Conclusion .....</b>	<b>98</b>
<b><i>Bibliographie .....</i></b>	<b><i>102</i></b>
<b><i>Annexes .....</i></b>	<b><i>110</i></b>

## Liste des abréviations

<b>AAC</b>	Autorisation d'Accès Compassionnel
<b>AAP</b>	Autorisation d'Accès Précoce
<b>ACTP</b>	Accès Compassionnel Très Précoce
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AP1</b>	Accès Précoce pré-AMM
<b>AP2</b>	Accès Précoce post-AMM
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>ATUc</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
<b>ATUn</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
<b>CA</b>	Chiffre d'Affaires
<b>CAHT</b>	Chiffres d'Affaires Hors Taxes
<b>CBNPC</b>	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
<b>CCP</b>	Comparateur Cliniquement Pertinent
<b>CDJ</b>	Critère De Jugement
<b>CEPS</b>	Comité Économique des Produits de Santé
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medical Products for Human use</i>
<b>CJP</b>	Critère de Jugement Primaire
<b>CRO</b>	<i>Contract Research Organization</i>
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>CSH</b>	Cellules Souches Hématopoïétiques
<b>CSIS</b>	Conseil Stratégique des Industries de Santé
<b>CT</b>	Commission de la Transparence
<b>DEAI</b>	Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FFIP</b>	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjour
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	<i>Health Technology assesment</i>
<b>JO</b>	Journal Officiel

<b>LDGCB</b>	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
<b>LFSS</b>	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>ONDAM</b>	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
<b>OR</b>	<i>Odds-Ratio</i>
<b>PLFSS</b>	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>PROM</b>	<i>Patient Reported Outcomes Mesures</i>
<b>PUT</b>	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
<b>PUT-RD</b>	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SEM</b>	Service d'Evaluation des Médicaments
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>SSP</b>	Survie Sans Progression
<b>T2A</b>	Tarifcation à l'Activité
<b>UCD</b>	Unité Commune de Dispensation
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Fixation des taux de remboursement au regard du niveau de SMR.....	25
Tableau 2 : Méthodologie permettant d'acquérir ou non le statut "adapté" ou "non adapté" au regard de la présomption d'innovation .....	43
Tableau 3 : Modifications apportées par la Version 2 de la doctrine d'évaluation des accès précoces .....	49
Tableau 4 : Le barème des remises d'un médicament sous accès précoces .....	54
Tableau 5 : Les barèmes de dédommagement versé au regard du taux de données manquantes.....	95

## Liste des figures

Figure 1 : Schématisation de l'accès au marché en France.....	27
Figure 2 : Historique réglementaire de la mise en place du système des Autorisations Temporaire d'Utilisation.....	31
Figure 3 : Répartition des anciennes procédures d'accès dérogatoire dans la nouvelle réforme de l'accès précoces .....	37
Figure 4 : Résumés des caractéristiques des deux nouveaux mécanismes d'accès dérogatoires .....	39
Figure 5 : Procédure de demande d'accès précoces pré-AMM .....	45
Figure 6 : Procédure de demande d'accès précoces post-AMM.....	46
Figure 7 : Délais réglementaires de traitement des dossiers d'AP .....	47
Figure 8 : Fixation des indemnités pour les médicaments disposant d'un accès précoces ou compassionnel .....	53
Figure 9 : Les décisions rendues sur les accès précoces disponible sur le site de la HAS.....	59
Figure 10 : Nombre de dossiers d'AP évalués entre juillet 2021 et juillet 2022 .....	61
Figure 11 : Répartition des dossiers d'accès précoces entre pré-AMM et post-AMM.	61
Figure 12 : Évolution du nombre de demandes d'ATU de cohortes octroyées et le délai moyen de traitement entre 2017 et 2020.....	62
Figure 13 : Disposition transitoires ATUc vers AP2.....	63
Figure 14 : Avis rendus pour l'ensemble des dossiers d'accès précoces.....	64
Figure 15 : Répartition des avis rendus pour les dossiers d'AP1 et d'AP2 .....	64

Figure 16 : Répartition de l'ensemble des délais observés au regard des délais prévus par la procédure d'accès précoce .....	66
Figure 17 : Ensemble des délais moyens observés en fonction de la procédure d'accès précoce ayant fait l'objet d'une demande de données complémentaires .....	67
Figure 18 : Ensemble des délais moyens observés en fonction de la procédure d'accès précoce n'ayant pas fait l'objet d'une demande de données complémentaires.....	68
Figure 19 : Délais moyen des dossiers d'accès précoce traitant des spécialités contre le COVID-19.....	70
Figure 20 : Délais moyens observés en fonction de la demande ou non de données complémentaires.....	70
Figure 21 : Répartition en pourcentage des dossiers ayant un avis favorable ou non au regard de la demande d'éléments complémentaires.....	71
Figure 22 : Répartition des refus des critères d'éligibilité des demandes d'accès précoce .....	72
Figure 23 : Répartition des refus des sous critères de la présomption d'innovation des demandes d'accès précoce.....	73
Figure 24 : Prise en considération de l'avis de la CT par le Collège de la HAS .....	74
Figure 25 : Les aires thérapeutiques des dossiers d'accès précoce évalués.....	76
Figure 26 : Répartition des avis rendus dans le cadre du droit commun par domaine thérapeutique .....	77
Figure 27 : Répartition des avis favorables pour les demandes d'AP par domaine thérapeutique .....	78
Figure 28 : Répartition en pourcentage des avis favorables octroyés dans les aires thérapeutiques.....	79
Figure 29 : Répartition des contributions patients en fonction du type de demande d'AP .....	79
Figure 30 : Répartition des SMR en fonction du statut des demandes d'accès précoces .....	81
Figure 31 : Répartition des ASMR en fonction du statut des demandes d'accès précoces.....	81
Figure 32 : Statut de l'indication au titre du droit commun comparativement à celle de l'AP .....	82

## Liste des annexes

Annexe 1 : Mécanisme d'accès précoce pré-AMM.....	110
Annexe 2 : Mécanisme d'accès précoce post-AMM.....	111
Annexe 3 : Les barèmes de remises d'un médicament sous Accès Compassionnel .....	111
Annexe 4 : Les barèmes de remises d'un médicament sous Accès Très Précoce .	112
Annexe 5 : Les barèmes de remises d'un médicament sous Prescription Compassionnelle.....	112
Annexe 6 : Présentation de la base de données partie informations générales.....	113
Annexe 7 : Présentation de la base de données partie critères d'éligibilité .....	114
Annexe 8 : Présentation de la base de données partie décision AP, contribution d'association de patients et AMM.....	114
Annexe 9 : Présentation de la base de données partie avis de CT de droit commun PUT-RD et délais .....	115

## Introduction

Le développement et l'accès au marché d'un médicament nécessite l'intervention de nombreux acteurs et constitue un parcours long et fastidieux. Passant d'abord par des étapes de recherche fondamentale, d'essais pré-cliniques et enfin cliniques, le médicament doit ensuite obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin de pouvoir être commercialisé. En France, l'obtention d'une AMM permet d'ouvrir la voie à la prise en charge de droit commun par l'Assurance Maladie de tout ou d'une partie du coût du médicament. Cette prise en charge est actée par voie de publication au Journal Officiel (JO) de la République Française et est conditionnée par le résultat de l'évaluation médico-technique (et parfois médico-économique) conduite par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la négociation de prix réalisée entre le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire titulaire.

Ainsi, l'accès des patients à l'innovation thérapeutique en France se fait classiquement de deux manières : soit *via* la participation aux essais cliniques, soit *via* l'accès aux traitements pris en charge au titre du droit commun. Toutefois, il existe des situations où des patients en attente de traitement ne peuvent bénéficier d'aucune de ces voies d'accès. C'est le cas par exemple lorsque, pour un médicament donné, les essais cliniques sont terminés et qu'une décision d'autorisation de mise sur le marché ou de prise en charge est en cours de discussion entre les différentes parties prenantes.

Afin de palier à ces situations de perte de chances potentielles pour les patients et dans une dynamique d'accès rapide et simplifié aux médicaments, le système dérogatoire des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) a été déployé en France en 1992. Ce dispositif repose sur la mise en place d'autorisations nominatives (ATUn) et de cohortes (ATUc) permettant d'encadrer l'accès à certains médicaments non encore autorisés. En 2014, ce système a été enrichi avec la création du dispositif post-ATU qui permet, pour des médicaments ayant bénéficié d'une ATUc, de continuer à être mis à disposition des patients jusqu'à ce qu'une décision de prise en charge de droit commun soit actée. Par la suite, de nouveaux dispositifs ont fait leur apparition tels que les ATU de cohorte pour les extensions d'indications ou encore l'accès direct post-AMM.

Ainsi, après environ trois décennies d'utilisation, le dispositif ATU a évolué et s'est inéluctablement complexifié. En juillet 2018, lors du 8<sup>ème</sup> Conseil Stratégique des

Industries de Santé (CSIS), les principaux engagements relatifs à une restructuration des ATU sont annoncés. Cette réforme sera celle de l'Accès Précoce (AP) et de l'Accès Compassionnel (AC). Les objectifs principaux sont alors la simplification des procédures administratives, la réduction des délais d'accès au traitement pour les patients et enfin l'approfondissement des connaissances scientifiques d'une spécialité par le renforcement du recueil de données cliniques. Cette réforme, soutenue par le Président de la République Française Emmanuel Macron, est alors perçue comme le fer de lance de l'innovation en France. Elle a été actée dans l'article 78 de la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale) pour 2021 et est entrée officiellement en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 2021.

En ce sens, l'objectif de ce travail est d'évaluer concrètement quels ont été les impacts de cette nouvelle réforme sur l'accès à l'innovation thérapeutique en France un an après sa mise en place. Pour cela, nous nous intéresserons tout d'abord au parcours d'accès au marché du médicament en France ainsi qu'à la place et l'évolution des dispositifs d'accès dérogatoires (chapitre 1). Ensuite nous présenterons et discuterons sous forme d'une analyse descriptive un bilan de l'accès précoce (chapitre 2.2), avec en particulier une comparaison à l'ancien système ATU et une étude d'impact sur l'évaluation au titre du droit commun des médicaments ayant fait l'objet d'un accès précoce (chapitre 2.2.7). Pour terminer sur une discussion concernant le recueil de données et les perspectives potentielles avec l'accès Direct (chapitre 2.3).

# 1. Les accès dérogatoires aux médicaments en France : de la création des ATU en 1992 à la réforme de l'accès précoce

## 1.1. Le parcours d'accès au marché du médicament en France

### 1.1.1. L'autorisation de mise sur le marché

Dans la vie d'un médicament l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une étape cruciale, et un prérequis à la mise sur le marché du médicament. Celle-ci est octroyée au regard de la démonstration de l'efficacité de la spécialité, des effets indésirables prévisibles et de la qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament[1].

Cette AMM peut être octroyée au niveau national par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avec la procédure d'enregistrement nationale, ou au niveau européen *via* l'*European Medicines Agency* (EMA) et le *committee for medical products for human use* (CHMP).

### 1.1.2. L'admission au remboursement

Une fois l'AMM obtenue, toute spécialité doit faire l'objet d'une évaluation par une autorité administrative indépendante si elle désire être prise en charge par l'Assurance Maladie. Cette instance évaluatrice en France est la Haute Autorité de santé (HAS), dont l'une des missions est l'évaluation scientifique et médico-économique des innovations et des produits de santé. En cas d'évaluation favorable (chapitre 1.1.3), la prise en charge se fait *via* la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux (médicaments disponibles en officine) et/ou la liste des médicaments agréés aux collectivités (médicaments dispensés dans un établissement de santé).

Afin de permettre la bonne évaluation du dossier, il est nécessaire que l'industriel dépose préalablement ledit dossier de remboursement sur la plateforme SESAME disponible à cet effet (au regard des articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique).

### 1.1.3. La Commission de la Transparence (CT)

Au sein de la HAS, l'évaluation des dossiers de remboursement est assurée par la Commission de la Transparence (CT). Cette commission a pour mission de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge potentielle d'une spécialité[2]. Elle est composée de 28 membres dont le Président est le Pr Pierre Cochat. Afin de rendre ses avis, la CT s'appuie sur l'instruction scientifique des dossiers réalisés par les équipes du service d'évaluation des médicaments (SEM) appartenant à la direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation (DEAI) de la HAS.

L'évaluation se base sur le vote de deux critères distinctifs : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

- Le SMR est divisé en 4 niveaux (majeur ou important, modéré, faible et insuffisant). Il permet de répondre à la question : « le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? ». Ce SMR prend alors en considération les aspects tels que la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que l'intérêt de santé publique. Cet indicateur a pour vocation de conditionner le taux de remboursement fixé par l'UNCAM (union nationale des caisses de l'Assurance Maladie)[3].

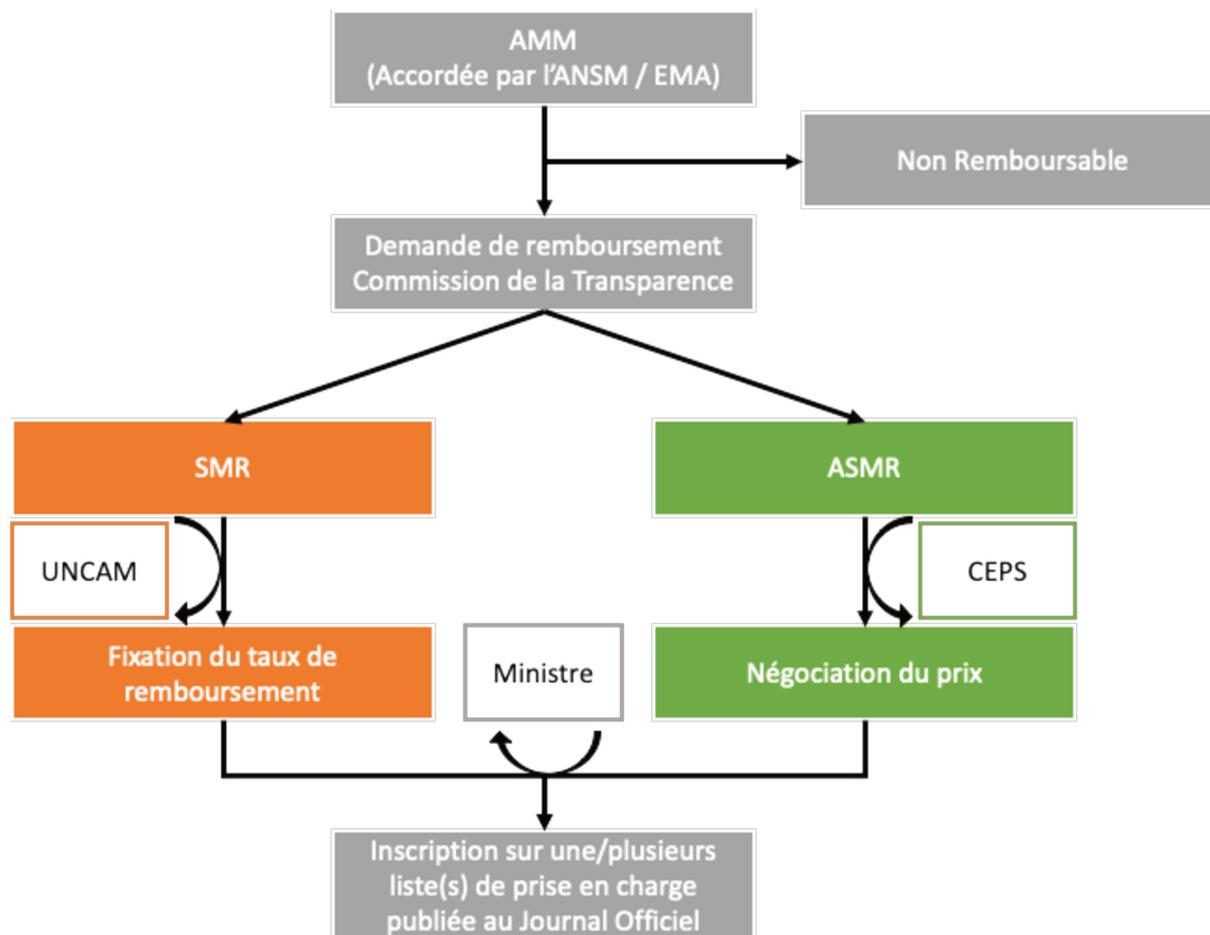
Tableau 1 : Fixation des taux de remboursement au regard du niveau de SMR

SMR	Inscription sur les listes de l'Assurance Maladie	Taux de remboursement
Situation particulière	Avis favorable	100% ALD ou médicament sans reste à charge selon l'article R322-2 du CSS
Important ou majeur		65%
Modéré		30%
Faible		15%
Insuffisant	Avis défavorable	Non pris en charge

- L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Ce critère est classé en 5 catégories : I (amélioration majeure), II (importante), III (modérée), IV (mineure) et V (inexistante). Il est fixé en prenant en considération les critères suivants : la qualité de la démonstration clinique, la quantité d'effet en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance et enfin la pertinence clinique[4]. Le niveau d'ASMR attribué par la CT est un des éléments clés de la négociation du prix du médicament avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), qui est un comité interministériel en charge de la fixation du prix des médicaments. Cette négociation du prix du médicament se fait au regard des règles définies dans l'accord-cadre[5] (contrat de marché discuté entre le CEPS et le représentant des entreprises du médicament [LEEM])

La procédure d'accès au marché prend fin une fois que le taux de remboursement est fixé et qu'un accord a été trouvé dans le cadre des négociations entre le CEPS et l'industriel. La prise en charge effective du médicament démarre alors lorsque la décision du Ministre est publiée au Journal Officiel (Figure 1).

Figure 1 : Schématisation de l'accès au marché en France



#### 1.1.4. Les procédures d'accès dérogatoires

Six mécanismes dérogatoires ont vu le jour durant les dernières décennies afin de permettre l'accès des médicaments aux patients en dehors des circuits traditionnels :

- Les Autorisation temporaires d'utilisation (ATU) permettaient l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne possédant pas une AMM et pour des patients ne pouvant intégrer un essai clinique. Ce processus dérogatoire est décliné en ATU de cohorte (ATUc) et ATU nominative (ATUn).
- La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU), élaborée par l'ANSM en 2014, autorisait pour une durée maximale de 3 ans, dans un contexte d'absence d'alternatives thérapeutiques, la prescription d'un médicament disposant d'une AMM. Une RTU pouvait aussi être accordée dans une situation sans absence d'alternative thérapeutique, à condition que l'objectif fut de remédier à un risque

avéré pour la santé publique ou bien d'éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'Assurance Maladie[6].

- Le dispositif post-ATU, né de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2014 (Article 48)[7], autorisait les établissements de santé à se fournir, acheter, utiliser et prendre en charge des médicaments ayant fait l'objet d'ATU et bénéficiant désormais d'une AMM, jusqu'à ce qu'une décision de remboursement ait été publiée au Journal Officiel.
- Les ATU d'extension d'indication, relatif au décret n° 2019-855 du 20 août 2019[8], permettaient d'attribuer des ATU à des produits ayant déjà une AMM pour une autre indication.
- L'accès direct en post-ATU, est apparu parallèlement aux ATU d'extension d'indication par l'intermédiaire du même décret (n° 2019-855 du 20 août 2019), correspond au régime de dispensation et de prise en charge applicable entre la délivrance de l'AMM et l'inscription au remboursement. Ce dispositif s'appliquait uniquement pour les médicaments n'ayant pas bénéficié d'une ATU alors qu'ils remplissaient les conditions d'octroi.

## 1.2. Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

### 1.2.1. Création du système et mise en place progressive

En France, jusqu'en 1992 aucune réglementation n'encadrait formellement l'utilisation de médicaments ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

De plus, aucune information n'était disponible quant à l'utilisation précoce des médicaments sans AMM (« Médicaments à usage compassionnel »), ni même une définition claire des médicaments dits « orphelins ». Ainsi, avant cette date le seul moyen d'avoir accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM était l'inclusion du patient dans une étude clinique ou alors avoir recours à l'importation du médicament en France. C'est dans ces conditions réglementaires et face à l'impact de l'épidémie d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les années 1980 (avec la volonté d'encadrer la mise à disposition des nouveaux médicaments anti-VIH avant leur AMM), qu'est né un nouveau système d'accès dérogatoire : les Autorisations Temporaire d'Utilisation (ATU)[9, 10]. Le statut réglementaire des ATU a ainsi vu le jour le 8 décembre 1992 avec la publication de la loi n° 92-1279[11] et son décret d'application n°94-568 paru le 8 juillet 1994[12]. Ce dispositif a été conçu comme un mécanisme temporaire et dérogatoire d'accès précoce, afin de répondre aux situations d'impasses thérapeutiques pour les patients atteints de pathologies graves ou rares. Afin d'évaluer ces ATU, une unité spécialisée a été créée en 1994 au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Elle était principalement composée de professionnels de santé (médecins, pharmaciens), et avait pour objectif la prise en charge de l'évaluation et de l'octroi des ATU[13].

L'ATU est une spécificité française qui rend possible la mise sur le marché, à titre exceptionnel et pour une durée limitée, potentiellement renouvelable, d'une spécialité pharmaceutique ne disposant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique en France.

Les critères d'octroi d'une ATU lors de son apparition sont similaires à ceux de la loi Huriet de 1988[14], encadrant les essais cliniques. Celle-ci mettait en avant que le

promoteur de l'essai clinique pouvait vendre un médicament à un patient ne pouvant rentrer dans ce essais clinique lorsque :

- Le médicament est destiné à traiter une maladie grave,
- Le médicament ne peut être remplacé
- Le médicament démontre des preuves d'efficacité et de sécurité,
- Et que l'industriel s'engage alors à poursuivre les essais cliniques nécessaires à la constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Le décret d'application n°94-568 du 8 juillet 1994[12] introduit les notions d'ATU nominative et de cohorte. Afin d'étoffer cette réglementation, de nouvelles lois sont venues encadrer ce dispositif, telle que la loi n°96-452 du 28 mai 1996[15] définissant de manière plus détaillée les ATUn et ATUc, donnant aux médicaments ne disposant pas d'une AMM en France lors de la demande, le cadre de disposition dérogatoire. De plus, elle stipule aussi les nouvelles conditions d'octroi d'une ATU :

- Le médicament ne dispose pas d'une AMM en France
- Le médicament est proposé pour traiter une maladie rare ou grave
- Il n'existe pas de traitement approprié
- Il existe une présomption d'efficacité et de sécurité des produits.

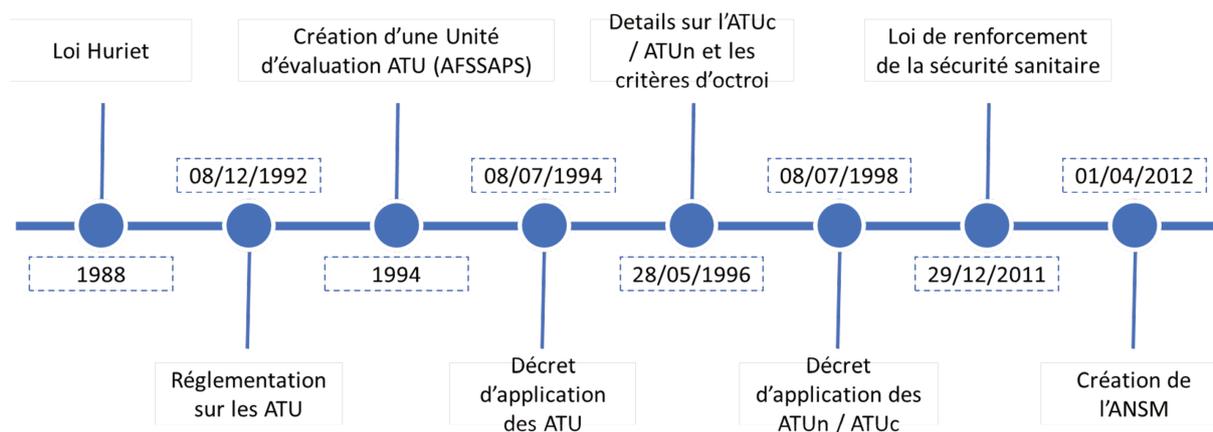
L'ATU de cohorte est destinée à des groupes ou des sous-groupes de patients répondant à des critères prédéfinis et le plus souvent selon un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations. Ce type d'ATU concerne des médicaments présumés sûrs et efficaces, ayant atteint un stade avancé de leur développement clinique. L'ATU de cohorte est demandée par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, lequel s'engage à déposer dans un délai prédéterminé une demande d'AMM. Ce statut permet la mise à disposition précoce du médicament pour une population de patients bien définie[16].

L'ATU nominative est délivrée, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin, pour des malades nommément désignés et ne pouvant participer à une étude clinique. Cette demande se fait sur la plateforme « e-saturne », inaugurée le 4 mars 2019[17], qui est accessible à tous et vise à garantir un accès transparent, rapide et équitable à l'innovation thérapeutique pour les patients. La Plateforme e-saturne permet une dématérialisation totale de la saisie des demandes d'ATUn, une simplification et une sécurisation des échanges entre les différents acteurs concernées (prescripteurs,

pharmacien et ASNM), une simplicité des démarches pour le renouvellement tout en permettant une réduction des délais de réponse de l'ANSM[18]. Ces demandes sont étudiées et validées au cas par cas par les membres de l'Afssaps<sup>a</sup>

Concrètement avant la fin des ATU, la réglementation était restée la même depuis le décret n° 98-578 du 8 juillet 1998[21], qui précisait les conditions d'application de la loi de 1996[15].

Figure 2 : Historique réglementaire de la mise en place du système des Autorisations Temporaire d'Utilisation



L'article L.5121-12[22] définira alors les conditions d'octroi finale des ATU :

- Elle ne peut concerner que des médicaments destinés au traitement de maladies graves ou rares ;
- Elle est réservée aux cas cliniques pour lesquels aucun traitement approprié n'est disponible, c'est-à-dire aux situations d'impasse thérapeutique ;
- Elle est ouverte aux patients dont le traitement ne peut être différé ;
- Les produits concernés doivent présenter une balance bénéfices/risques supposée favorable à partir de données préliminaires.

L'ATU est une procédure exceptionnelle. Elle est délivrée par l'ANSM pour une durée d'un an renouvelable. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions de son établissement ne sont plus remplies. Elle est à distinguer de l'essai clinique puisque, contrairement à lui, elle n'a

<sup>a</sup> L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a repris les missions, les obligations et les compétences exercées par l'Afssaps à partir du 1<sup>er</sup> mai 2012 suite à la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011[19] relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé[20]

pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais de permettre une mise à disposition précoce de celui-ci. Les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont pris en charge par l'Assurance Maladie à prix libre à hauteur de 100% pendant l'entièreté de leur durée de validité.

Au niveau européen, avant 2004, la France et l'Italie étaient les seuls pays à bénéficier d'un tel outil d'accès précoce en Europe, même si d'autres pays se sont grandement inspirés de ce modèle des ATU pour mettre en place des programmes dit *early access*, tels que le Royaume uni, l'Allemagne, l'Espagne, la Belgique et les États-Unis[12]. Le règlement européen (CE) 726/2004 du 31 mars 2004 a permis de faciliter et d'améliorer l'accès des patients aux programmes d'utilisation compassionnelle dans l'UE. Cependant ce règlement ne crée pas de cadre juridique, les programmes d'utilisation compassionnelle sont coordonnés et mis en œuvre par les États membres, établissant leurs propres règles et procédures.

### 1.2.2. Le recueil de données

Les médicaments ne bénéficiant pas encore d'une AMM en France, ont l'obligation d'être soumis à une procédure de surveillance par l'ANSM. Afin de palier à cette obligation les ATU sont subordonnées à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et d'un recueil d'informations[23].

L'objectif de ce recueil permet de :

- Caractériser les patients traités,
- Connaître les modalités effectives d'utilisation du médicament,
- Déterminer les modalités de suivi des patients traités,
- Récupérer les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant alors une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que les informations relatives à la tolérance du médicament.

Ces données dites de « vraie vie » sont présentées dans des rapports périodiques de synthèse que le laboratoire doit transmettre à l'ANSM et au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) au regard des différentes modalités et fréquences fixées dans le PUT de la spécialité[24]. De plus, ces données sont demandées lors de la

soumission d'un dossier de remboursement, en vue d'une inscription au remboursement de droit commun, pour une spécialité ayant fait l'objet d'une ATU.

Il est à noter que l'utilisation des médicaments bénéficiant d'une ATU ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas d'objectifs d'investigation. Les ATU ne doivent pas freiner la mise en place ou la poursuite d'un essai clinique[25].

### 1.2.3. La dispensation des médicaments sous ATU

La dispensation des médicaments sous ATU est nécessairement hospitalière. En effet par définition, les médicaments sous ATU sont tous rétrocédables. Donc la dispensation est exclusivement réalisée par rétrocession hospitalière.

### 1.2.4. Le financement des médicaments sous ATU

Les spécialités sous ATU sont prises en charges dans leur globalité par l'Assurance Maladie. Ils sont alors fournis à l'établissement à titre gracieux ou moyennant un tarif dont le montant est fixé librement par le laboratoire, on parle alors d'indemnité[26].

La loi de financement de la sécurité sociale de 2017 introduit le fonds de financement de l'innovation pharmaceutiques (FFIP) pour la prise en charge des dépenses des médicament sous ATU ou post-ATU[27].

Le financement de ces ATU utilisées lors d'une hospitalisation est réalisé en sus du GHS (groupement Homogène de Séjour), et le remboursement se fait au fil de l'eau. Pour ce faire, les établissements doivent déclarer l'ensemble des prescriptions à travers un outil intégré au PMSI qui est FICHCOMP, depuis le 1<sup>er</sup> mars 2019, utilisant un codage par Unité Commune de Dispensation (code UCD)[28].

En ce qui concerne les médicaments sous ATU étant rétrocedés, le financement est intégralement pris en charge par l'assurance maladie sans interventions des mutuelles et sans reste à charge ou avance par le patient[29].

Au moment de l'inscription au remboursement, si le prix net de référence (i.e. le prix net négocié par l'industriel) du médicament est inférieur à l'indemnité pratiquée pendant l'ATU, une remise dite « de débouclage » est mise en place. Le montant de cette remise est calculé en faisant la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé pour la période allant de l'obtention de l'ATU jusqu'à la 1<sup>ère</sup> date d'inscription au remboursement au titre de l'AMM au Journal Officiel, et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités commune de dispensation (UCD) vendues au prix net négocié avec le CEPS.

### 1.2.5. La continuité de traitement après l'arrêt d'une ATU

Il arrive qu'une ATU soit arrêtée suite à un arrêt de commercialisation pour des raisons qui incombent à l'industriel ou bien des raisons d'arrêt de prise en charge de la spécialité.

La LFSS de 2019 a défini des règles précises concernant la continuité des traitements initiés au titre d'une ATU ou d'un dispositif post-ATU :

- L'article L.162-16-5-4 du CSS indique que l'industriel doit s'engager à assurer la continuité du traitement initiés pendant une durée minimale d'un an, à compter de l'arrêt de la prise en charge[30].
- Le délai est aménagé lorsqu'il s'agit d'un dispositif post-ATU. Si la spécialité s'est vue octroyée un refus de prise en charge par l'assurance maladie (refus d'inscription sur la liste des assurés sociaux et/ou des collectivités), alors ce délai d'un an est ramené à 45 jours.

En cas de manquements à cette disposition, une pénalité financière sera imposée au laboratoire.

Afin d'illustrer le mécanisme de continuité de traitement, PIQRAY® a été sujet à une continuité de traitement dans les deux situations précédemment décrites[31]. Cette spécialité a fait l'objet d'une ATUc le 20 novembre 2019 en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique remplissant plusieurs critères bien spécifiques (RH+, HER2-, porteur de mutation PIK3CA ...). Le 27 juillet 2020 une AMM est octroyée dans des indications plus restreintes que celles de l'ATUc. Cette même

ATUc a pris fin le 27 octobre 2020. Les indications qui faisaient l'objet de l'ATUc et reprise dans l'AMM ont bénéficié en relai d'une prise en charge par l'Assurance Maladie au titre d'un dispositif « post-ATU ». Pour celles non incluses dans le périmètre couvert par l'AMM, la prise en charge dérogatoire a cessé et la continuité des traitements initiés est demandée au laboratoire. La CT a jugé le SMR insuffisant dans les indications de l'AMM. Ainsi, la continuité de traitement est de :

- 45 jours à compter la publication au JO de la décision finale prise par les ministres, pour les indications couvertes par l'AMM ayant bénéficié d'une prise en charge au titre du dispositif post-ATU.
- 1 an, à compter du 27 octobre 2020, pour les traitements initiés dans le cadre de l'ATUc dans les indications non couvertes par l'AMM.

#### 1.2.6. Transition vers le nouveau dispositif d'accès précoce et compassionnel

Durant plus de 25 ans le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation a évolué jusqu'à occuper une place prépondérante dans l'accès au marché du médicament en France. Néanmoins une refonte de ce modèle devait être mise en place au regard de l'évolution des pratiques et des complexités administratives.

On observe alors lors du 8<sup>ème</sup> Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) de juillet 2018[32] les principaux engagements d'une nouvelle réforme pour l'accès précoce, telle que la mesure n°3 « étendre les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (ATU) ». Afin de renforcer l'accès précoce à certains médicaments et produits de santé innovants, le gouvernement s'était engagé à réformer le dispositif des ATU. Le 28 août 2020, en déplacement à l'usine de Seqens à Villeneuve-la-Garenne, le Président de la République, Emmanuel Macron soutient fermement cette réforme de l'accès à l'innovation[33] « D'abord, la simplification de nos procédures. Les autorisations temporaires d'utilisation, les fameuses ATU que connaissent bien les professionnels du secteur, seront réformées de manière historique et ce sera en place pour le 1<sup>er</sup> janvier prochain, de telle sorte qu'on va réduire drastiquement les délais. On va pouvoir innover plus simplement et plus vite en France. C'est un des défauts que nous avons historiquement. [...] La réforme des ATU au 1<sup>er</sup> janvier est un pilier de cette France Relance. On va plus vite, on simplifie. Et investir, ce n'est pas seulement de l'argent, c'est faire gagner du temps aux entrepreneurs, aux industriels

et à leurs salariés. ». Cela s'est alors concrétisé dans la LFSS de 2021 grâce à l'article 78 qui a introduit un nouveau cadre réglementaire pour les accès dérogatoires en France[34]. Enfin le 30 juin 2021, Emmanuel Macron clôture la 9<sup>ème</sup> réunion du CSIS de 2021 par un mot sur l'accès précoce : « Donc moi, je voudrais qu'on fasse deux choses en sortie de crise. Je salue vraiment tous les efforts qui ont été faits : la réforme de l'accès précoce que l'on va mettre en place en juillet 2021 et qui est, je le sais, très attendue et qui est un point très important pour aller dans le sens, justement, de cette politique. Mais je voudrais qu'on puisse là-dessus réussir à aller à la fois plus vite et vous donner plus de visibilité »[35].

Cette refonte a pour vocation de clarifier les circuits d'accès dérogatoires en les réorganisant non plus d'après leur seule désignation, mais directement au regard de leur finalité. De plus, l'ANSM estime que cette réforme va permettre de fluidifier les processus d'évaluation menés dans les différentes institutions (ANSM, HAS, direction de la sécurité sociale) en les rassemblant dans la même unité en vue d'atteindre un accès plus rapide aux traitements et de simplifier les démarches des laboratoires, *via* notamment un dossier commun pour les deux instances, déposé sur un portail commun[36].

L'ancien président du LEEM, Frédéric Collet, soutient aussi ce dispositif et met en avant ces atouts « Le nouveau dispositif permettra de raccourcir les délais d'accès en France et sera rapidement complété par la transformation profonde des mécanismes d'accès des patients aux traitements voulue par le président de la République et annoncée lors du CSIS 2021 qui s'est tenu le 29 juin dernier »[37].

## 1.3. La réforme de l'Accès précoce et compassionnel

### 1.3.1. Les principes de la réforme de l'accès précoce

Le remaniement du système d'accès dérogatoire des médicaments est un projet en discussion depuis le CSIS de juillet 2018. Les précisions qui en découlent ainsi que l'ensemble des modalités d'octroi, de suspension ou de retrait d'une autorisation d'accès précoce ou compassionnel ont été publiées dans le décret N°2021-869 à la date du 30 juin 2021[38]. Ainsi la réforme de l'accès précoce et compassionnel est entrée officiellement en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 2021 en France.

Les objectifs de cette réforme sont les suivants[39] :

- Accélérer les délais d'accès au traitement pour les patients,
- Approfondir les connaissances scientifiques par le renforcement du recueil de données cliniques et en impliquant les patients,
- Simplifier les procédures.

La Figure 3 met en perspective les anciens processus dérogatoires imbriqués dans les deux nouveaux systèmes actuels de l'accès précoce étant alors l'accès compassionnel et l'accès précoce.

Figure 3 : Répartition des anciennes procédures d'accès dérogatoire dans la nouvelle réforme de l'accès précoce



Source : Infographie de la HAS[39]

### 1.3.2. L'accès précoce

L'accès précoce concerne des médicaments présumés innovants, ayant des données cliniques disponibles ou en cours de recueil. Il permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier, de façon temporaire, d'un médicament non autorisé dans une indication thérapeutique bien définie. Ce dispositif dérogatoire

permet la mise à disposition et la prise en charge financière du médicament avant son remboursement par l'Assurance Maladie dans le cadre du droit commun[40]. Cet accès dérogatoire est à l'initiative de l'industriel et est donné pour une durée d'un an renouvelable. Les médicaments concernés par cet accès ont vocation à être commercialisés par la suite par le laboratoire dans l'indication donnée.

On distingue deux types d'accès précoces :

- L'accès précoce pré-AMM (AP1) : le médicament ne possède pas encore d'AMM dans l'indication concernée,
- L'accès précoce post-AMM (AP2) : le médicament possède une AMM dans l'indication concernée mais n'est pas encore inscrit sur les listes de remboursement de l'Assurance Maladie.

### 1.3.3. L'accès compassionnel

#### 1.3.3.1. *L'autorisation d'accès compassionnel*

Cet accès dérogatoire est réservé aux médicaments n'ayant pas de développement clinique en cours ou prévu, et n'ayant pas vocation à être commercialisé dans l'indication sollicitée.

L'autorisation d'accès compassionnel (AAC) est demandée par un prescripteur hospitalier pour un patient nommément désigné ayant besoin d'un médicament non autorisé et non disponible en France[34]. La demande est réalisée sur e-saturne et entièrement prise en charge par l'ANSM. Au regard de la situation l'AAC est générée immédiatement si la demande est conforme aux critères d'accès ou après évaluation du dossier dans le cas contraire. Cet accès dérogatoire est valable pour une durée d'un an renouvelable.

#### 1.3.3.2. *L'accès compassionnel très précoce*

Il existe une dérogation à l'accès compassionnel permettant un accès nominatif à des médicaments en développement dans une indication concernée. Cet accès est à l'initiative du prescripteur pour des spécialités qui font l'objet d'une recherche clinique à un stade très précoce.

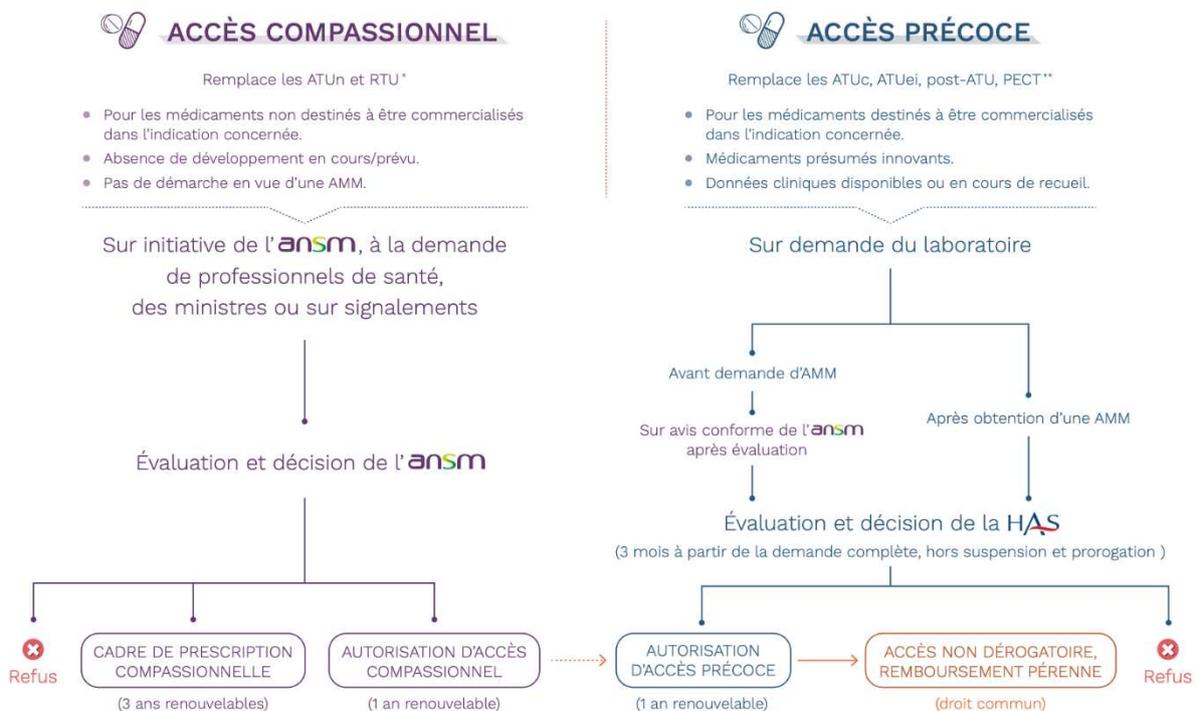
Cette dérogation permet alors de donner un traitement adapté à un patient en impasse thérapeutique ne pouvant attendre la mise en place d'un accès précoce (étant donné que le produit y sera éligible). Ce dispositif est nommé accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce » (ACTP) [34].

L'industriel s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans un délai déterminé par décret (12 mois dans le cas général, 18 mois s'agissant d'une maladie rare et prolongation possibles de 6 mois en fonction du contexte)[41].

### 1.3.3.3. Le cadre de prescription compassionnelle

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) permet, à l'initiative de l'ANSM, d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription communément admise par les praticiens, non conforme à l'AMM d'un médicament disponible en France (disposant d'une AMM dans d'autres indications que celle du CPC), visant à répondre aux besoins spéciaux des patients concernés[34, 42]. Ce dispositif est valable pour une durée de 3 ans renouvelable.

Figure 4 : Résumés des caractéristiques des deux nouveaux mécanismes d'accès dérogatoires



Source : Infographie produite par la HAS[39]

#### 1.3.4. Les critères d'éligibilité d'une demande d'Accès Précoce

Afin de pouvoir bénéficier d'une autorisation d'accès précoce le titulaire du médicament doit déposer un dossier auprès des autorités qui sera évalué conjointement par l'ANSM et la HAS. L'ANSM a pour rôle d'évaluer la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée au regard des résultats cliniques déposés. Cette évaluation n'est pas réalisée dans le cas de figure d'une demande d'accès précoce post-AMM puisque l'AMM obtenue préalablement atteste de l'efficacité et la sécurité du médicament. La HAS quant à elle évalue 4 critères d'éligibilité (détaillés ci-après). Les conclusions de la Commission de la Transparence font l'objet d'un avis consultatif et la décision d'octroi de l'accès précoce est réalisée par le Collège de la HAS.

Afin de guider les industriels, la HAS a publié une doctrine dédiée à l'accès précoce le 17 juin 2021[43]. Elle a pour vocation d'explicitier de manière claire et didactique les modalités d'évaluation des accès précoce. Dans cette démarche d'instruction la HAS définit en détails les critères d'éligibilité. Une seconde version a été publiée en mai 2022 (chapitre 1.3.7.2).

##### 1.3.4.1. *Une maladie grave, rare ou invalidante*

La gravité de la pathologie est estimée en fonction du caractère handicapant (modifié dans la version 2 par le « caractère invalidant ») de celle-ci, de par les symptômes qu'elle confère au patient, l'impact sur la qualité de vie, la sévérité d'atteinte des organes et la létalité de celle-ci. L'évolution naturelle de la pathologie vers une forme grave ou invalidante rentre dans la caractérisation de la gravité de la pathologie.

Les données d'incidence et de prévalence permettent d'estimer la rareté de la maladie.

##### 1.3.4.2. *L'absence de traitement approprié*

L'objectif de ce critère est de s'assurer qu'aucune autre option thérapeutique satisfaisante par rapport au médicament candidat à l'accès précoce n'est disponible pour le patient en pratique courante en France[43].

La HAS définit un traitement approprié comme[43] :

« Un traitement approprié est une alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse :

- Recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation ;
- ET accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation ;
- ET prise en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation ;
- ET disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. »

Il est à noter que cette identification d'un traitement approprié intervient dans un contexte différent du comparateur cliniquement pertinent (CCP). Le CCP est un comparateur utilisé par la CT lors de l'évaluation d'une demande de remboursement au droit commun. Le traitement approprié est obligatoirement un CCP, sans que la réciproque soit vraie.

#### *1.3.4.3. Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement*

La HAS évalue par ce critère le risque associé au fait de ne pas administrer le traitement au patient et l'impact sur l'état de santé du patient de façon immédiate. Si l'état de santé du patient est voué à se dégrader sans traitement immédiat alors la HAS validera le critère d'éligibilité.

Ce critère est en grande partie dû à la présence ou non d'un ou plusieurs traitements appropriés.

#### *1.3.4.4. Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent*

Trois axes permettent de mieux définir ce caractère présumé innovant :

« Un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes :

- C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveaux ou non), que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- Et il comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert »

La nouvelle modalité de prise en charge doit apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins, quel qu'en soit le mécanisme d'action (novateur ou non). Dans l'éventualité où la seule nouveauté est le mécanisme d'action, sans changement substantiel pour la prise en charge, le HAS considère que cela n'est pas suffisant pour être présumé innovant.

En ce qui concerne le plan de développement, le HAS exige idéalement un plan de développement permettant de mettre en évidence le bénéfice clinique et de minimiser la prise de risque liée à l'absence de résultats ou une disponibilité partielle de ceux-ci. Le plan de développement dépend de la temporalité de la demande d'accès par rapport à la date de l'AMM dans l'indication concernée, la HAS a donc adapté ses exigences au regard de trois situations bien définies.

Pour les demandes d'autorisation d'AP très en amont de la date prévisionnelle d'obtention de l'AMM, la HAS exige :

- La présentation des résultats préliminaires issus d'études cliniques de preuve de concept,
- Et avec un plan de développement adapté, comprenant
  - Une étude pivotale comparative en phase finale de recrutement, avec mise en avant d'un avantage thérapeutique
  - Une étude avec méthodologie dégradée mais jugée acceptable au regard de la gravité / rareté de la maladie

Pour les demandes d'AP proches de la date prévisionnelle d'obtention de l'AMM :

- Résultats intermédiaires ou finaux d'études pivotales avec un design adapté et des résultats indiquant un bénéfice majeur sur l'efficacité et/ou la tolérance et/ou la qualité de vie.

Pour les demandes d'AP dans une indications ayant une AMM :

- Des résultats conclusifs sur le critère de jugement primaire d'une étude pivotale de supériorité

Ou

- Des résultats issus d'une étude avec méthodologie dégradée mais acceptable et ayant permis l'obtention de l'AMM au regard de de la gravité ou la rareté de la maladie
- Et avec un bénéfice attendu pour le patient

La HAS tient compte des éléments suivant pour prendre sa décision (Tableau 2).

Tableau 2 : Méthodologie permettant d'acquérir ou non le statut "adapté" ou "non adapté" au regard de la présomption d'innovation

Méthodologie de l'étude	Adaptée	Non adaptée	Cas particuliers <sup>b</sup>
Phase de développement	II ou III	I sans autre études en cours	Maladies rares
Objectif	Supériorité	Non infériorité	Antibiothérapie, antiviraux
Type d'étude	Comparative Non comparative (si justifiée)	Non comparative non justifiée	Maladies rare
Comparateur	CCP Placebo ou soins de support Contrôle externe	Placebo non justifié Existence de nombreux CCP avec une comparaison possible Comparateur actif non cliniquement pertinent alors qu'il existe des CCP	Maladies rares

<sup>b</sup> Pour lesquels une méthodologie d'étude classiquement considérée comme « non adaptée » pourrait l'être.

Méthodologie de l'étude	Adaptée	Non adaptée	Cas particuliers <sup>b</sup>
Critère de jugement principal	Cliniquement pertinent	Non cliniquement pertinent et sans plan de développement adapté	Pharmacocinétique en pédiatrie Maladies rares : prise en compte des CDJ secondaires en cas de CJP biologiques

Sources : Doctrine d'évaluation des accès précoce de la HAS

Acronymes : CDJ (Critères de jugement), CJP (critère de jugement primaire)

### 1.3.5. La procédure de demande d'autorisation d'accès précoce

#### 1.3.5.1. Demande Pré-AMM

La procédure de dépôt d'un dossier d'accès précoce pré-AMM se décompose en 3 étapes principales : le rendez-vous pré-dépôt, l'évaluation du dossier par l'ANSM et la Commission de la Transparence, puis la décision finale prise par le Collège de la HAS (Figure 5).

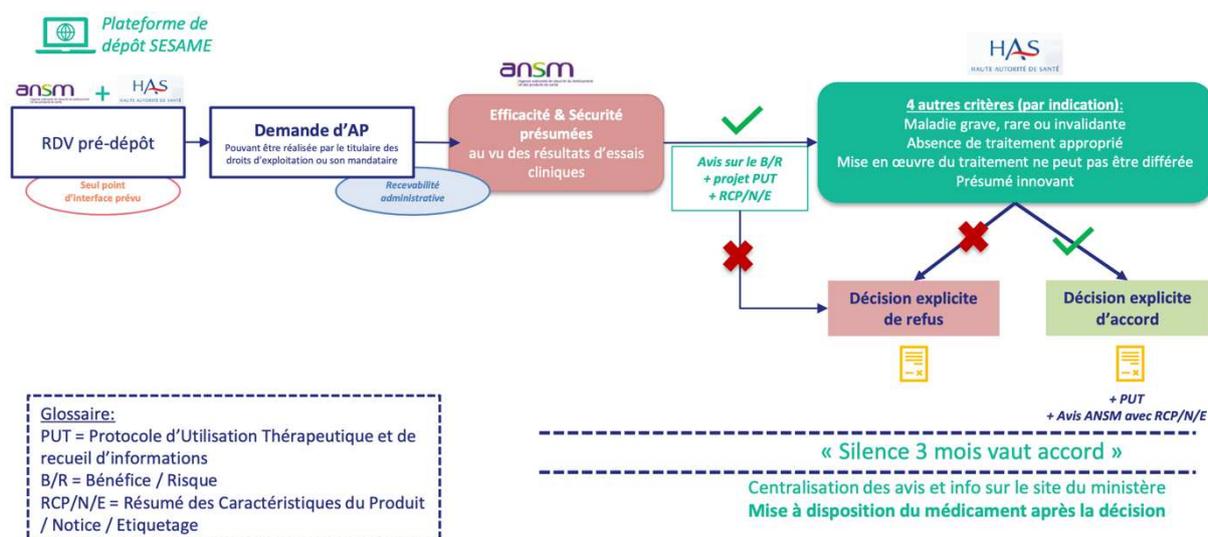
La première étape consiste en un rendez-vous de pré-dépôt proposé la HAS et l'ANSM. Celui-ci est non obligatoire, confidentiel et gratuit. Il permet au laboratoire de présenter les éléments clés du dossier qu'il envisage de soumettre, en discutant des critères d'éligibilité à l'accès précoce et la nature des données qu'il est prévu de collecter (contenu du PUT-RD). Ce rendez-vous, s'il est demandé, doit être effectué sur la plateforme SESAME via un formulaire de sollicitation dans un délai de 2 à 3 mois avant la date hypothétique de soumission du dossier d'accès précoce.

Par la suite, le laboratoire dépose son dossier de demande d'accès précoce sur la plateforme numérique SESAME. La recevabilité du dossier sera prononcée sous un délai de 10 jours. Il est à noter que la bonne qualité du remplissage fait partie intégrante de la recevabilité administrative du dossier. Une fois celle-ci admise l'évaluation peut commencer. Dans le cas de figure d'un accès précoce pré-AMM, il est impératif que l'ANSM rende un avis conforme sur l'efficacité et la sécurité présumée au vu des résultats cliniques déposés dans le dossier. Dans l'éventualité où la spécialité ne présume pas d'une efficacité et d'une sécurité alors une décision explicite de refus est

formalisée et publiée sur le site de la HAS. L'évaluation de la HAS se fait conjointement à celle de l'ANSM.

Dans un premier temps c'est à la CT de donner un avis qui sera considéré comme consultatif. Cette commission est l'une des 8 commissions de la HAS, et est présidée par le Professeur Pierre Cochat. La CT évalue l'entièreté du dossier au regard de 4 critères d'éligibilité définis dans la doctrine d'évaluation de la HAS[43] (chapitre 1.3.4). Une fois cet avis réalisé, il est transmis au Collège de la HAS qui aura alors pour mission de donner l'avis définitif concernant cette demande. La décision finale est généralement prise par le Collège ou bien peut être directement déléguée à la Présidente du collège de la HAS (le Professeur Dominique Le Guludec). La décision et l'avis sont rendus publics sur le site internet de la HAS, que l'accès précoce soit autorisé ou non.

Figure 5 : Procédure de demande d'accès précoce pré-AMM



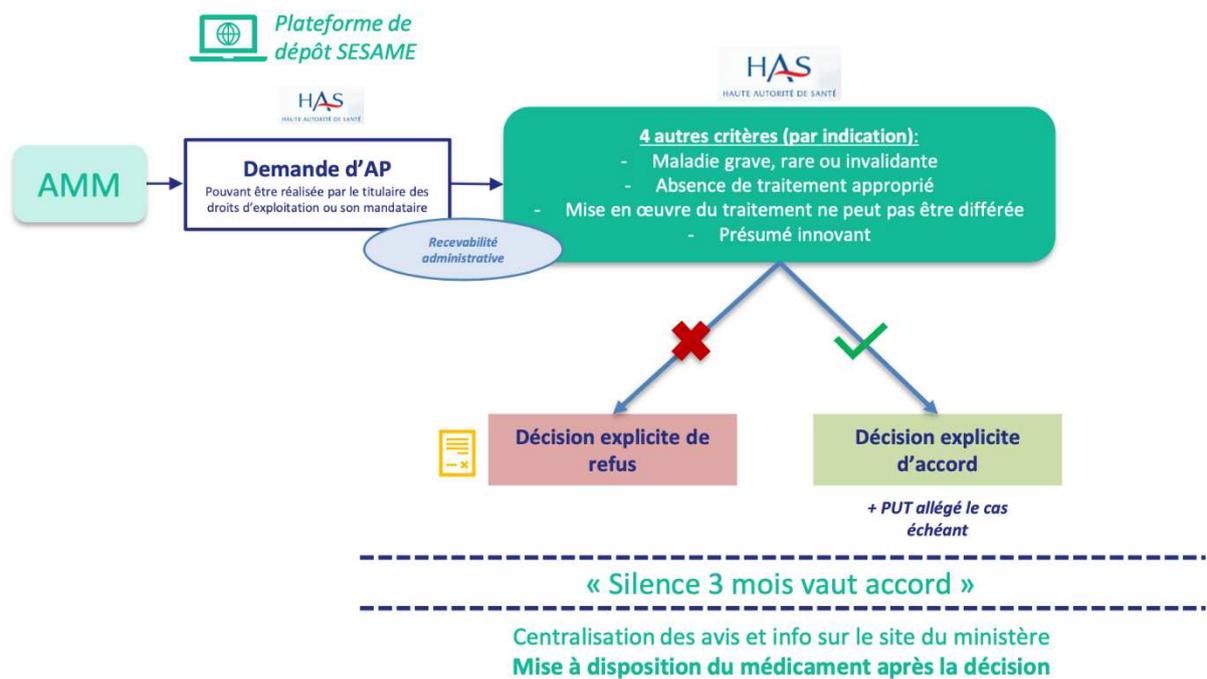
Source : guide pratique du LEEM[44]

### 1.3.5.2. Demande Post-AMM

Concernant la demande d'accès précoce post-AMM, la procédure est sensiblement similaire à celle de la demande pré-AMM.

Néanmoins seule la HAS intervient dans l'évaluation de ces demandes, puisque la présomption d'efficacité et de sécurité (qui incombe à l'ANSM) a déjà été établie lors de l'évaluation de l'AMM de la spécialité. Il est à noter que pour les demandes post-AMM, il n'y a pas de recours possible à une demande de rendez-vous pré-dépôt.

Figure 6 : Procédure de demande d'accès précoce post-AMM



Source : guide pratique du LEEM[44]

### 1.3.5.3. Les délais de traitement des demandes d'accès précoce

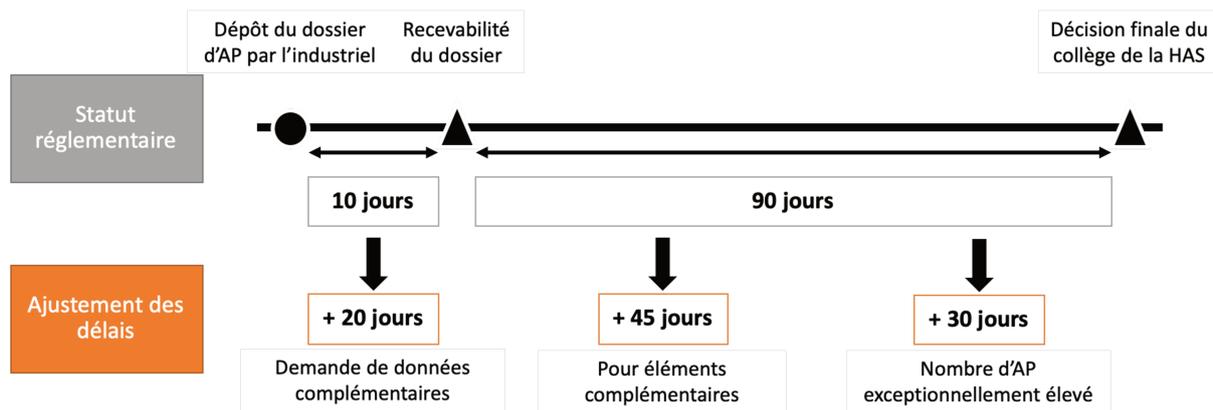
En ce qui concerne les délais réglementaires de traitement des demandes, cela s'applique de la même manière pour l'AP1 comme pour l'AP2 (respectivement Annexe 1 et Annexe 2).

Dans un premier temps le délai relatif à l'avis émis concernant la recevabilité administrative du dossier est fixé réglementairement à 10 jours maximum. En cas de non-recevabilité du dossier le laboratoire dispose de 20 jours pour compléter le dossier sinon la demande est réputée abandonnée (Figure 7).

Le délai réglementaire d'évaluation à compter de la recevabilité du dossier est fixé à 90 jours. Il existe néanmoins deux exceptions :

- En cas de nombre de demande d'accès précoce exceptionnellement élevé le délai est rallongé de 1 mois,
- Le dossier peut être suspendu pendant 45 jours maximum en cas d'apport d'éléments complémentaires par le laboratoire.

Figure 7 : Délais réglementaires de traitement des dossiers d'AP



A l'issue des 3 mois, hors suspension ou prolongation, le silence de la HAS, avec au préalable un avis favorable de l'ANSM, vaut pour accord. Si un accord est donné alors le laboratoire s'engage à mettre à disposition le médicament dans les deux mois après autorisation, avec une prise en charge automatique par l'Assurance Maladie[40].

### 1.3.6. Les engagements additionnels du laboratoire

La procédure d'accès précoce vient imposer au laboratoire un certain délai, au regard du type d'accès demandé, afin de mettre le produit sur le marché le plus rapidement possible (chapitre 1.3.5.3). Ces éléments sont décrits dans le guide d'accompagnements des laboratoires réalisé par la HAS et l'ANSM[45].

Dans le cas d'un accès précoce pré-AMM, les autorités imposent au laboratoire de déposer une demande d'AMM dans un délai maximal de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'AP. Vient s'ajouter à cette composante temporelle une obligation de recueil de données des patients traités grâce à un PUT-RD et à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

Dans le cas d'un accès précoce post-AMM, le laboratoire s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de l'AMM, une demande d'inscription et de remboursement sur les deux listes de médicaments remboursables. De la même manière, cette autorisation d'accès précoce est maintenue au regard d'une obligation de recueil de données et de transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

### 1.3.7. Doctrines relatives à la réforme

#### 1.3.7.1. *Objectif de la doctrine*

La HAS a publié une doctrine dédiée à la réforme de l'accès précoce en juin 2021[43], et plus particulièrement relative à l'évaluation de la HAS. En adoptant une doctrine d'évaluation propre à l'accès précoce, la HAS donne des repères pertinents aux acteurs sur la manière dont elle rendra ses évaluations, afin de rester transparente sur ses principes d'évaluation et de garantir une cohérence dans les décisions qui sont prises.

Dans une dynamique d'accompagnement des laboratoires dans cette démarche d'évaluation, le dernier chapitre de cette doctrine est consacré au protocole d'utilisation Temporaire et de recueil des données (PUT-RD) nécessaire à chaque dossier d'AP.

#### 1.3.7.2. *Une seconde version de la doctrine parue en mai 2022*

Il est à noter qu'une version 2 a été publiée en mai 2022, cette version a été examinée par la CT le 20 avril 2022 et adoptée par le collège le 27 avril 2022[43]. Celle-ci apparaît donc dix mois après l'entrée en vigueur de la première version, elle vient étoffer les définitions des critères d'éligibilité (en particulier le caractère présumé innovant) et admet que chaque évaluation de dossier sera réalisée au cas par cas pour chaque produit. L'ensemble des nouveautés et modifications sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Modifications apportées par la Version 2 de la doctrine d'évaluation des accès précoces

Chapitre associé	Principales nouveautés et modifications
1.1 Définition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La HAS informe que l'évaluation des dossiers sera réalisée au cas par cas au regard du contexte propre à la spécialité dans l'indication revendiquée.</li> <li>• Un bilan périodique sera réalisé sur l'ensemble des décisions rendues, permettant alors d'affiner la doctrine.</li> </ul>
2.1 Une maladie grave rare ou invalidante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La modification du caractère « handicapant » par caractère « invalidant ».</li> <li>• Ajout du caractère évolutif de la maladie pour caractériser celle-ci : « le risque élevé d'évoluer vers une forme grave ou invalidante sera également pris en considération ».</li> </ul>
2.2 L'absence de traitement approprié	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La HAS a tenu à retirer le fait qu'une spécialité bénéficiant d'un accès précoce était considéré comme un traitement approprié.</li> <li>• Le paragraphe sur les traitements concomitants a été retiré.</li> <li>• Reconnaissance comme alternative thérapeutique d'un traitement utilisé hors-AMM seulement si les données cliniques et les recommandations nationales ou internationales le justifient.</li> <li>• Une nouvelle composante est apparue étant le fait qu'une alternative thérapeutique peut être considérée comme traitement approprié dans l'éventualité où celle-ci est disponible équitablement en France pour tous les patients à la date de l'évaluation de l'accès précoce.</li> <li>• Intégration du critère « nouvelle forme de dispensation nécessaire à une population donnée (ex : présentation adaptée aux enfants) » et « amélioration de la tolérance » parmi la liste des apports de la spécialité faisant l'objet de la demande d'accès précoce permettant de récuser un traitement approprié.</li> <li>• Possibilité de ne pas considérer certaines options thérapeutiques comme des traitements appropriés dans les cas, exceptionnels, où un traitement est susceptible de répondre à une urgence sanitaire ou en cas de risque d'échappement thérapeutique, notamment pour les anti-infectieux.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suppression du paragraphe sur les alternatives non inscrites sur la liste en sus (ASMR IV) et pour lesquelles, la HAS recommanderait la prise en charge effective pour tous les patients de cette indication évaluée plutôt que d'autoriser l'accès précoce.</li> </ul>
2.3 L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajout d'un élément relatif au fait que le risque grave pour la vie du patient peut être secondaire à une évolution lente et irréversible de la maladie (le risque n'est donc plus forcément immédiat).</li> </ul>
2.4 Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrait du critère évoquant l'absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou une autre donnée d'importance.</li> <li>• Clarification sur le fait que le médicament apporte une nouvelle modalité de prise en charge au regard d'un changement substantiel, prenant alors en considération l'efficacité, la qualité de vie, la tolérance, la praticité ou commodité d'emploi ou de parcours de soins.</li> <li>• Ajout d'un critère relatif à la « nécessité de combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert ».</li> <li>• La HAS mentionne qu'elle tient compte des spécificités de certains domaines thérapeutiques où le besoin médical est majeur au regard de la mortalité et de la morbidité de la pathologie en particulier en oncohématologie.</li> <li>• Ajout d'un paragraphe : « La HAS peut aussi apprécier la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités d'un produit qui serait devenu un traitement de référence lors d'un accès préalable (par exemple accès compassionnel), lors d'un repositionnement de médicament, ou encore pour les produits visant à prévenir ou lutter contre des urgences sanitaires. Une vigilance toute particulière est en revanche portée au recueil de données en conditions réelles d'utilisation, notamment dans le cadre du PUT-RD. »</li> </ul>
3. Protocole d'utilisation temporaire et de recueil des données	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajout d'un élément relatif à l'attente des données du PUT-RD dans le cadre de l'évaluation de droit commun si elle est demandée.</li> </ul>

### 1.3.8. Le protocole d'utilisation temporaire et de recueil des données (PUT-RD)

Le PUT-RD venant remplacer l'ancien PUT pour les ATU, est un outil nécessaire à la bonne validité de la procédure d'accès précoce. Il permet au laboratoire de recueillir des données observationnelles (données de vie réelle) chez les patients bénéficiant du médicament dans le cadre de l'accès précoce[43]. Il est à noter que les données peuvent être collectées par le laboratoire lui-même, ou bien celui-ci peut solliciter une CRO (Contract Research Organization) pour effectuer ce recueil de données, financé dans les deux situations par le laboratoire. La HAS insiste sur le fait que ces données doivent être systématiquement recueillies et exploitées.

Ces données considérées comme complémentaires au dossier d'accès précoce permettent ainsi d'avoir un suivi plus complet des patients, permettant d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité en vie réelle, pouvant alors être mobilisées lors d'une demande de remboursement au droit commun dans l'indication de l'accès précoce. Les objectifs principaux derrière ce remaniement du PUT sont d'améliorer la qualité et l'exhaustivité des données, d'impliquer davantage le patient dans le dispositif, de simplifier la collecte sur le terrain et permettre la réutilisation des données à des fins de recherche[43].

Ce remaniement du PUT a aussi pour vocation de réduire au maximum le taux de données manquantes, en fixant un seuil cible de données manquantes inférieur à 10%[43]. En effet, le but est de palier à un taux moyen de complétude observé dans un rapport du LEEM, de 40% pour les ATU[46]. La HAS stipule alors qu'un nombre élevé de données manquantes non justifiée et un non-respect du PUT-RD auront des impacts sur l'évaluation de la spécialité par la HAS. Afin d'éviter ce genre de situation la HAS conseille d'avoir recours à des plateformes numériques afin de faciliter la saisie, le recueil et l'exploitation des données.

Un guide de rédaction du PUT-RD est disponible sur le site de la HAS, imposant alors au laboratoire de remplir des textes à trou, afin de conserver la trame et le *template* imposé par l'autorité compétente. Le nouveau PUT-RD décrit les responsabilités et les rôles des acteurs qui interviennent dans ce recueil de données et présente les 4 types

de fiches à compléter : demande de traitement, premier suivi, suivi ultérieur et fin du suivi. Dans le PUT-RD la volonté principale de la HAS est de simplifier cette démarche en réduisant le nombre de variable à collecter s'affranchissant de ce qui était fait auparavant en ne recueillant simplement que des variables spécifiques à la pathologie. Maintenant il est demandé aux professionnels de santé de relever des « variables d'efficacité » afin de mettre en évidence l'efficacité direct du traitement chez le patient suivi. Lors d'une conférence post-lancement de la réforme de l'accès précoce, Sophie KELLEY, cheffe du service d'évaluation des médicaments de la HAS, a donné plus d'informations quant aux variables à collecter. Ces variables pour renseigner l'efficacité de la spécialité sont alors au nombre de trois (Données de mortalité, données sur le critère de jugement primaire de l'étude pivot)[47]. Il faudra de plus collecter les PROM (*Patient Reported Outcomes Mesasures*) ainsi que les données de qualité de vie du patient.

Enfin, il est intéressant de remarquer que certains cas de figure sont considérés comme étant particulier pour la HAS. En effet, dans le cas des AP2 la HAS propose une certaine souplesse quant aux exigences sur leur recueil de données[43].

#### 1.3.9. Contribution des associations de patients

Les associations de patients et d'usagers ont la possibilité depuis juillet 2021 de contribuer à l'évaluation des médicaments en vue d'une autorisation d'accès précoce (AAP). Après délivrance de l'accusé de réception du dossier complet au laboratoire, les associations de patients et d'usagers sont informées directement sur le site de la HAS qu'une demande d'AAP a été déposée à la HAS par le laboratoire. L'objectif de cette démarche est similaire aux implications que peuvent avoir une association de patients dans l'évaluation d'un dossier de remboursement d'un médicament, c'est-à-dire de transmettre à la HAS leurs observations sur un traitement défini, au regard de leur expérience relative à la maladie, l'expérience des patients avec les traitements existants sur le marché, le parcours de soin du patient, ainsi que la pertinence selon les patients des critères de jugements utilisés[48].

La HAS invite, à travers le guide publié[49], les associations de patients à l'épauler dans la démarche d'évaluation des dossiers d'accès précoce. Un questionnaire de recueil du point de vue des associations de patients est directement disponible sur le

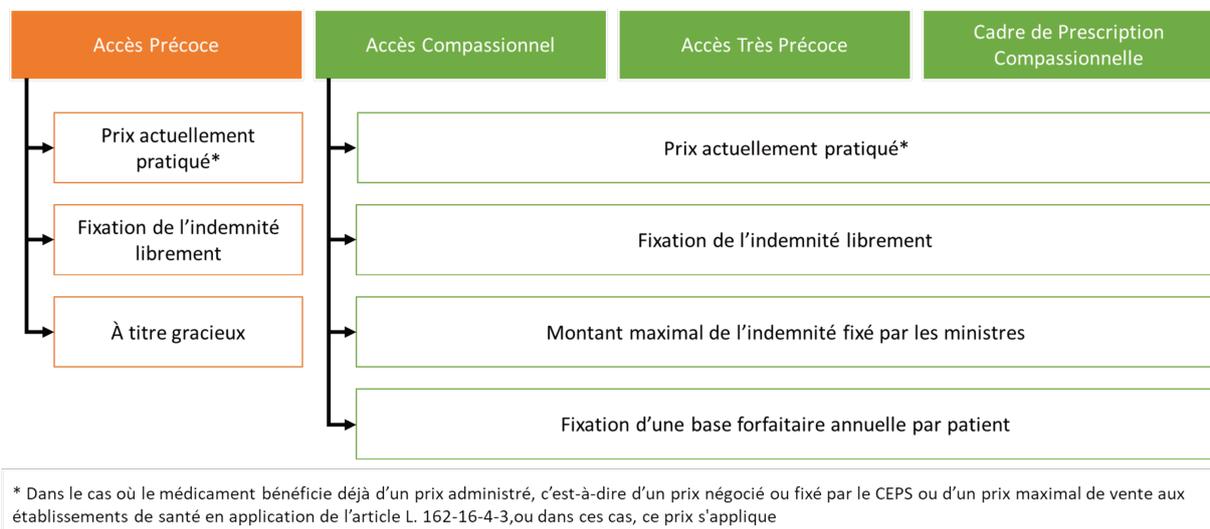
site de la HAS, afin de simplifier la démarche de contribution des associations de patients. De façon complémentaire au retour écrit, la HAS peut inviter les associations à être entendue au cours de l’instruction du dossier[50].

### 1.3.10. Financement des médicaments faisant l’objet d’accès précoces et compassionnels

#### 1.3.10.1. Fixation de l’indemnité d’un médicament

Différentes modalités de fixations des indemnités sont applicables en considération du mécanisme d’accès choisi par l’industriel[51] (Figure 8).

Figure 8 : Fixation des indemnités pour les médicaments disposant d’un accès précoce ou compassionnel



Concernant les médicaments faisant l’objet d’accès précoce, il est en vigueur un principe général d’indemnité « faciale » libre, dans l’éventualité où il n’existe pas déjà une référence de prix national (prix, tarif ou prix maximal de vente) au titre du droit commun. Enfin l’industriel peut tout à fait dispenser à titre gracieux sa spécialité.

Les accès compassionnels font l’objet d’un mécanisme fixation des indemnités similaire. Le prix est ainsi libre avec une prise en charge immédiate et à 100%, avec la possibilité de fixation d’un forfait et/ou un prix limite de vente par le ministre. Néanmoins dans l’éventualité où un prix est déjà pratiqué pour la spécialité, il y aura alors la mise en place d’un système d’adaptation de l’indemnité au regard du prix existant.

### 1.3.10.2. Modalités de régulation du prix : les remises et majorations

#### 1.3.10.2.1. Les remises

En ce qui concerne les modalités de régulation de ces indemnités, le principe de débouclage (chapitre 1.2.4) est toujours appliqué dans ce nouveau système. Ainsi l'industriel sera dans l'obligation de verser une remise équivalente à la différence entre le chiffre d'affaires réalisé au cours de l'accès précoce (de sa prise en charge jusqu'à la date d'inscription au remboursement sur les listes de droit commun) au regard de l'indemnité fixée librement par le laboratoire et le chiffre d'affaires qui aurait été réalisé si le prix du médicament était celui négocié *in fine* avec le CEPS.

Dans cette nouvelle réforme, un processus de remise au fil de l'eau est instauré afin d'assurer une régulation dynamique. Ces remises appliquées de façon annuelle sont alors déduites de la remise de débouclage.

Les remises annuelles suivent un barème progressif par tranche de Chiffre d'Affaires Hors Taxe (CAHT) dans l'indication fixée par arrêté (Art. 163-33 V du CSS). Ce barème est alors différent en fonction de l'accès dérogatoire du médicament. Le barème des remises annuelles pour un accès précoce est défini dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Le barème des remises d'un médicament sous accès précoce

Pour la partie CAHT comprise entre	Taux de remise applicable
0€ et 1 000 000,00€	10%
1 000 000,01€ et 5 000 000,00€	25%
5 000 000,01€ et 20 000 000,00€	35%
20 000 000,01 et 50 000 000,00€	50%
50 000 000,01€ et 100 000 000€	60%
Au-delà de 100 000 000€	70%

Pour une spécialité ayant un CAHT annuel de 15 millions d'euros, l'industriel devra alors concéder une remise annuelle de 4,6 millions d'euros (100 000€ pour le premier palier, puis 1 000 000€ pour le second palier puis, 3 500 000€ pour le troisième palier).

Les barèmes pour les différents accès dérogatoire de l'accès compassionnel sont détaillés dans les Annexe 3 à Annexe 5.

Le Chiffre d'Affaires (CA) annuel est calculé à partir du 15 février de chaque année.

De plus, l'industriel a la possibilité de verser les remises sur deux années consécutives ou application d'une décote maximale de 3% en cas de versement en une seule fois, par convention avec le CEPS.

Enfin, pour les accès précoces, une part du CA est garanti, c'est-à-dire ne pouvant faire l'objet de remises. Le montant total des remises annuelles, le cas échéant majorées, ne peuvent excéder un montant correspondant à 80% du CA hors taxe facturé aux établissements de santé, au titre de l'indication considérée, pour chaque année civile[52] (article R163-52 alinéa IV). Lorsque ce CA représente plus de la moitié du CA total hors taxe du titulaire de droits d'exploitation de la spécialité concernée, le pourcentage susmentionné est porté à 70%.

#### 1.3.10.2.2. Les majorations

Il est prévu par la loi un système de majoration pouvant s'appliquant dans différentes situations de l'accès dérogatoire choisi. Le ministère a mis en place un système de majorations des remises en fonction de la survenue ou non d'un événement. Ces majorations viennent s'appliquer directement au barème initial de remises de l'accès dérogatoire.

Pour l'accès précoce, 8 mécanismes de majorations des remises annuelles peuvent être appliqués, avec quota de points de pénalités unique à chaque majoration :

- Absence de dépôt d'une demande d'AMM dans les délais impartis (2 ans à compter de la date d'octroi de l'AP pré-AMM) (5 points)
- Absence de dépôt d'un dossier de remboursement dans les délais impartis après l'octroi de l'AMM (30 jours) (5 points)
- Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de 180 jours à compter de la demande d'inscription sur une liste de remboursement et, au bout d'un trimestre supplémentaire (5 points)

- Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de 360 jours à compter de la demande d'inscription sur une liste de remboursement et, le cas échéant, à chaque trimestre supplémentaire (5 points)
- Inscription au remboursement d'une alternative thérapeutique identifiée par la HAS comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée (10 points)
- Obtention d'une ASMR mineure (10 points)
- Absence d'ASMR (20 points)
- Obtention d'un SMR insuffisant (35 points)

En ce qui concerne l'accès compassionnel, seules les autorisations d'accès très précoce sont sujets à des majorations, au nombre de 2 majorations :

- Absence de dépôt d'une demande d'autorisation d'accès précoce dans les 12 mois (ou 18 mois dans le cas d'un traitement traitant une maladie rare) suivant la délivrance de la première autorisation (5 points)
- Tous les 50 patients traités annuellement (2 points)

## 2. Accès précoce : quel bilan un an après sa mise en œuvre ?

Un an après sa mise œuvre, une étude rétrospective a été réalisée afin de comprendre l'impact de la réforme de l'accès précoce d'une part sur les voies d'accès dérogatoires aux médicaments en France, et d'autre part sur la procédure de droit commun. Les objectifs et méthodes détaillés sont décrits ci-après.

### 2.1. Objectif, matériel et méthodologie

#### 2.1.1. Objectif

L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact qu'a eu la réforme de l'accès précoce sur les procédures d'accès dérogatoires et de droit commun à travers l'étude des données suivantes :

- Le nombre total de dossiers d'AP déposés, évalués et le résultat de l'évaluation (favorable / défavorable),
- La répartition générale des dossiers d'AP entre AP1 ou AP2,
- Les différents délais réglementaires relatifs à l'évaluation des dossiers (Délai entre le dépôt et la recevabilité administrative, délai entre le dépôt et l'avis définitif ainsi que le délai entre la recevabilité administrative et l'avis définitif),
- La répartition des aires thérapeutiques sollicitées dans l'ensemble des dossiers d'AP (octroyés ou non),
- Les motifs de refus d'accès précoce,
- Les relations entre les conclusions des avis de la CT et les prises de décision du Collège de la HAS,
- La relation entre la demande de données complémentaires et l'octroi d'un AP,
- La relation entre le statut de l'AP et l'évaluation au titre du droit commun,
- Le niveau de contribution des associations de patients.

## 2.1.2. Matériel et Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée à partir de données publiques publiées entre juillet 2021 et fin juin 2022. Cette analyse concerne l'ensemble des spécialités ayant fait l'objet d'une demande et d'une évaluation d'accès précoce.

Pour ce faire une base de données exhaustive et complète a été réalisée sur l'ensemble des AP publiés[53]. Afin de définir la structure de la base de données à réaliser ainsi que les variables pertinentes à analyser nous nous sommes basés sur ce qui a pu être réalisé précédemment par différents organismes tels que :

- Le point d'étape réalisé par la HAS au mois d'avril 2022[54], publié le 20 mai 2022, afin de dresser un premier bilan sur les accès précoces.
- Le rapport d'activité annuel de la CT de 2021[55], publié le 30 juin 2022 qui revient sur l'ensemble des actions réalisées au cours de l'année 2021 par la CT, notamment concernant l'accès précoce.
- L'observatoire publié par l'organisation professionnelle des entreprises du médicament en France, le LEEM, en juillet 2022[56].

L'intégralité des AP évaluées sont présentées dans un tableau résumé avec la spécialité, la date de décision et l'indication (Figure 9), renvoyant au cas par cas aux évaluations et décisions de la HAS.

Figure 9 : Les décisions rendues sur les accès précoces disponible sur le site de la HAS

Afficher  éléments Rechercher :

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z		
Titre ↑↓	Date ↑↓	Thème ↑↓
<a href="#">VENCLYXTO (vénétoclax) - Leucémie lymphoïde chronique</a>	08/07/2022	Cancer du sang et lymphome, Traitement médicamenteux
<a href="#">CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) - myélome multiple</a>	27/06/2022	Cancer du sang et lymphome, Traitement médicamenteux
<a href="#">KYMRIAH (tisagenlecleucel) - lymphome folliculaire</a>	27/06/2022	Cancer du sang et lymphome, Traitement médicamenteux

Pour chaque dossier, nous avons accès à l'avis consultatif de la CT, à la décision du Collège de la HAS, aux transcriptions des séances d'évaluations de la CT<sup>c</sup>, au PUT-RD de la spécialité, aux rapports périodiques de synthèse des données collectées et, le cas échéant, à la contribution des associations de patients. De plus, pour les AP pré-AMM la HAS publie l'avis de l'ANSM concernant la présomption d'efficacité et de sécurité dans l'indication revendiquée.

Dans le tableau d'extraction, nous avons compartimenté les variables collectées en six catégories :

- Les informations générales :
  - Nom de la spécialité,
  - Laboratoire faisant l'objet de la demande d'AP,
  - Les dates : la date de dépôt par le laboratoire, la date de recevabilité du dossier par les autorités,
  - Les délais : le délai entre le dépôt du dossier et la recevabilité par la HAS ainsi que le délai entre le dépôt du dossier et la décision finale par le collège de la HAS,
  - La demande d'éléments additionnels pour la recevabilité du dossier,

<sup>c</sup> Les transcriptions ont commencé à être publiées qu'à partir de Juin 2022. Ces premières transcriptions publiées font référence aux évaluations de mai 2022. Ainsi suite à un manque d'exhaustivité à ce niveau, les transcriptions n'ont pas été évaluées dans cette étude.

- Le type de demande d'AP,
- L'aire thérapeutique et l'indication,
- Enfin, si le médicament a déjà fait l'objet d'une ATUc.
- Les critères d'éligibilité : les 5 critères de la doctrine de la HAS, s'ils ont été validés ou non et par quelle instance (Commission ou Collège).
- Les recommandations et décisions de la HAS :
  - Recommandation et date de l'avis de la CT,
  - Avis définitif et date du collège,
  - Durée de l'AP.
- Contribution association de patients.
- AMM :
  - Octroi d'une AMM post dépôt d'autorisation d'AP,
  - La date et l'élargissement ou la restriction éventuelle de l'indication par rapport à l'indication l'AP.
- Avis de CT de droit commun suite à l'AP :
  - Date de l'avis, ASMR et SMR obtenu,
  - Statut de l'indication de droit commun au regard de l'AP (restreint ou non).

Au total, 67 avis relatifs à 57 spécialités ont été inclus dans l'analyse.

## 2.2. Présentation des résultats

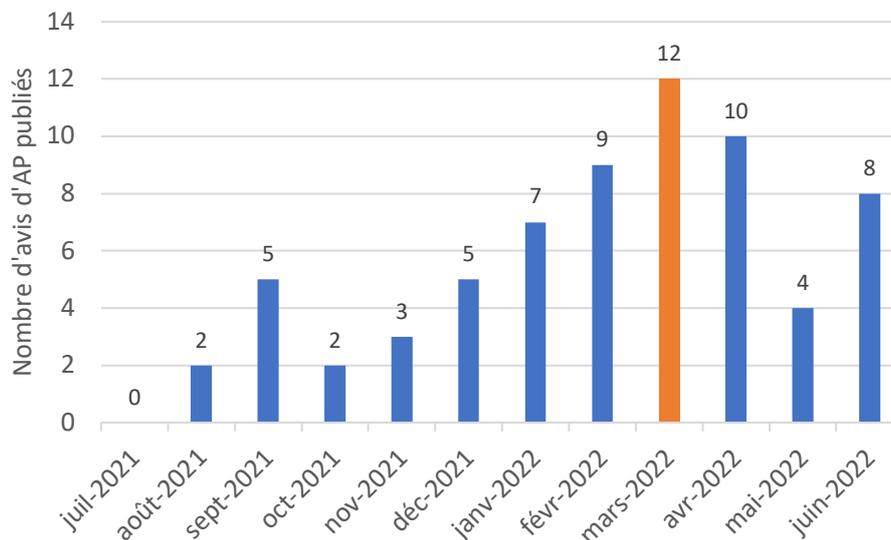
### 2.2.1. L'engouement des laboratoires

#### *2.2.1.1. Le nombre de demandes d'accès précoce et leur répartition au sein des différentes procédures*

Cette base de données comporte un total de 67 avis publiés au cours des 12 derniers mois. 65 avis étaient relatifs à une première demande d'accès précoce, 1 avis était relatif à une transition d'un AP1 vers un AP2 (TRODELVY®) et 1 avis était relatif à une modification d'un AP1 (EVUSHELD®). La Figure 10 présente la temporalité de publication des 67 avis d'AP : au maximum 12 dossiers d'AP ont été publiés en l'espace d'un mois. Ces dossiers évalués représentent seulement une partie de l'ensemble des dossiers d'AP déposés par les industriels auprès de la HAS. En effet,

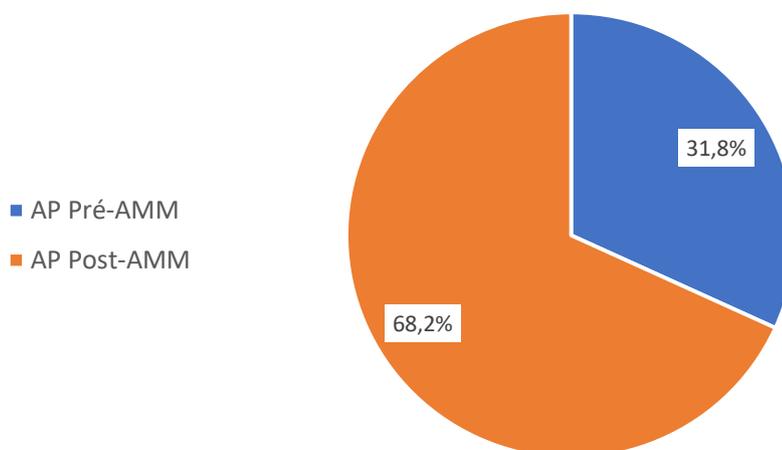
entre juillet et décembre 2021, sur les 17 décisions publiées la CT affirme que 55 demandes d'autorisation d'AP avaient été déposées[55]. A l'aube du 30 avril 2022, sur les 50 décisions publiées par la HAS, celle-ci affirme cette fois-ci que plus d'une centaine de demandes de procédure d'accès précoce ont été déposés[54].

Figure 10 : Nombre de dossiers d'AP évalués entre juillet 2021 et juillet 2022



Au regard de ces 66 dossiers (exclusion du dossier de modification d'AP de EVUSHELD<sup>®d</sup>) évalués et publiés au 1<sup>er</sup> juillet 2022, 31,8% (21/66 dossiers) concernent une demande d'accès précoce pré-AMM, dont une majorité, 68,2% (44/66) des dossiers concernent une demande d'accès précoce post-AMM (Figure 11).

Figure 11 : Répartition des dossiers d'accès précoce entre pré-AMM et post-AMM

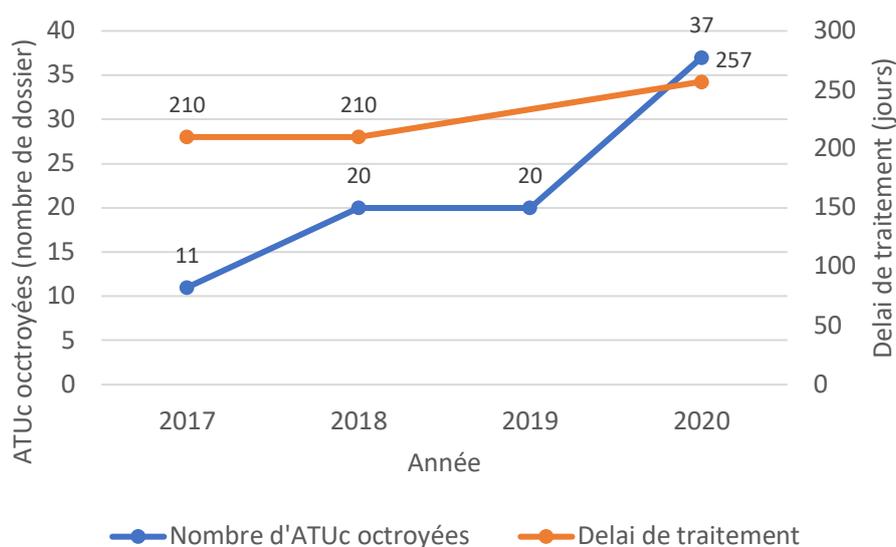


<sup>d</sup> Une demande d'AP d'EVUSHELD<sup>®</sup> concerne la modification de son AP1, ainsi ce dossier n'apporte pas de pertinence dans l'analyse des variables étudiées et pourrait de plus amener un biais.

On constate que le nombre de demandes d'accès précoce sollicitées par les laboratoires dépassent les espérances de la HAS puisque celle-ci a dû mettre en place des séances additionnelles d'évaluations de la CT[55].

Par ailleurs, lorsque l'on met en perspective le nombre de d'AP octroyées pendant cette période au regard du nombre moyen d'ATUc délivrées annuellement durant les 5 dernières années (une moyenne de 22 ATUc sont délivrées annuellement par l'ANSM[57–59] [Figure 12])<sup>e</sup>, on observe que la HAS a triplé le nombre de d'évaluation de dossiers par rapport à ce qui a été fait précédemment. Cette dynamique concorde avec ce que l'on pouvait observer, en effet au fil des années les ATUc délivrées ne cessaient d'augmenter avec un pic l'année précédant la réforme.

Figure 12 : Évolution du nombre de demandes d'ATU de cohortes octroyées et le délai moyen de traitement entre 2017 et 2020



Source : Rapport d'activité de l'ANSM[57–59], Bilan économique du LEEM[60–63]

Cette augmentation du nombre de demandes imprévues pourrait être liée à deux évènements.

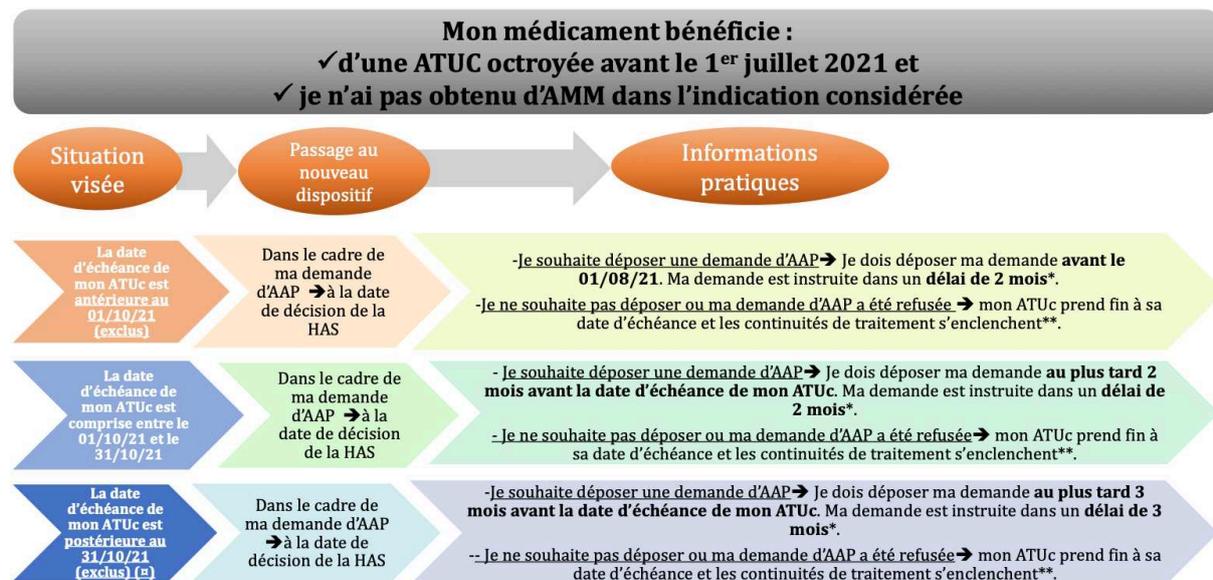
Le premier est relatif à la pandémie de COVID-19 qui a nécessité d'agir urgemment pour mettre à disposition les premières solutions thérapeutiques développées par les laboratoires expressément pour cette indication. On observe ainsi que sur les 65

<sup>e</sup> L'année 2021 n'étant pas prise en considération du fait de l'application de la réforme dès le 1<sup>er</sup> juillet 2021.

dossiers d'AP évalués ayant un statut de primo-inscription (exclusion de TRODELVY® [passage AP1 vers AP2], et EVUSHELD® [modification de la demande]), 12,3% correspondent à des spécialités pour traiter ou prévenir le COVID-19.

Le deuxième est relatif aux mesures transitoires mises en place pour les produits faisant déjà l'objet d'une ATUc lors du déploiement du nouveau dispositif d'AP. Il est aussi nécessaire de prendre en considération le fait que les laboratoires ayant une ATU de cohorte doivent mettre en place un mécanisme de transition vers une demande d'AP2 à cause des dispositions transitoires émises par le ministère des solidarités et de la santé[64]. Dans le cas de figure le plus simple, si la date d'échéance de l'ATUc est postérieure au 31/10/2021, alors le laboratoire doit déposer son dossier d'AP2, auprès des services de la HAS, 3 mois avant la date d'échéance de l'ATUc (Figure 13).

Figure 13 : Disposition transitoires ATUc vers AP2



Source : DISPOSITIONS TRANSITOIRES - bascule et procédure associée en fonction du dispositif dans lequel se trouve la spécialité au 1er juillet 2021[64]

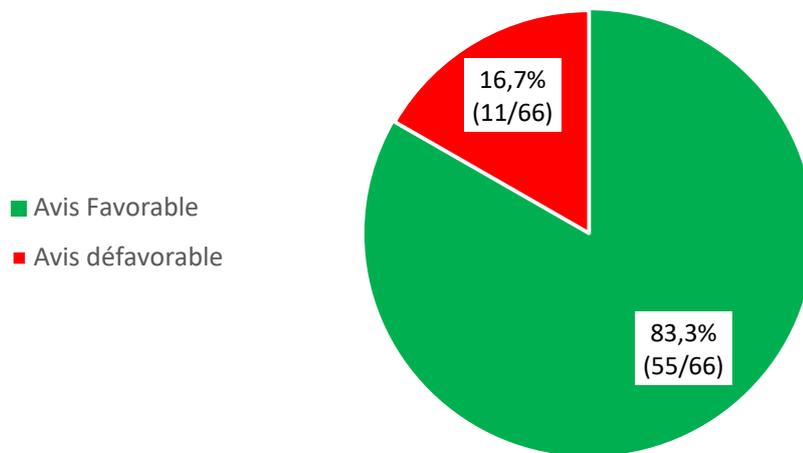
Sur l'ensemble des 67 avis publiés par la HAS, 19 possédaient au préalable une ATUc, ainsi il est possible d'estimer qu'environ 30% des dossiers traités concernaient une transition vers un accès précoce. Ainsi, il y a eu 48 dossiers d'AP évalués pour la première fois par les autorités. Si on retranche les 8 dossiers de primo inscription d'AP concernant les dossiers COVID, on arrive au constat qu'un total de 40 dossiers ont été évalués pour la première fois par les autorités hors cas COVID. Ce chiffre étant alors

proche de ce que nous pouvions observer les années précédentes (37 ATUc octroyées en 2020).

### 2.2.1.2. Bilan des évaluations des demandes d'AP

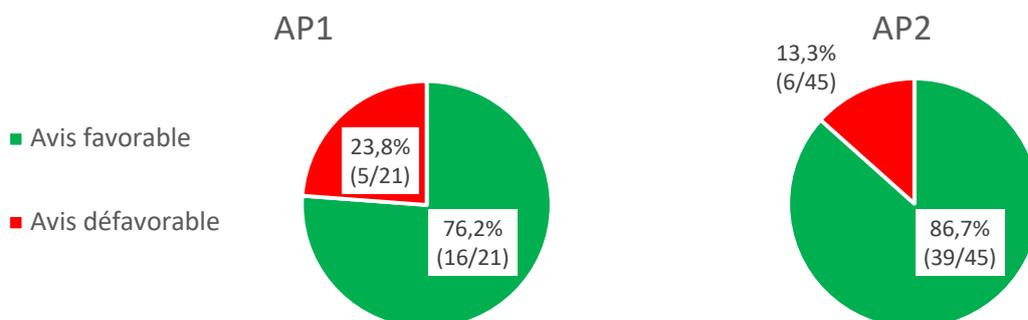
Un avis favorable a été rendu pour 55 des 66 dossiers d'accès précoce (83,3%) évalués par le Collège de la HAS (Figure 14).

Figure 14 : Avis rendus pour l'ensemble des dossiers d'accès précoce



En ce qui concerne les dossiers d'accès précoce pré-AMM, sur les 21 dossiers évalués un avis favorable a été octroyé dans 76% (16/21) des cas. Pour les dossiers d'accès précoce post-AMM, une décision positive a été quand à elle octroyée dans 86% (39/45) des cas (Figure 15).

Figure 15 : Répartition des avis rendus pour les dossiers d'AP1 et d'AP2



On constate ainsi que la proportion d'avis favorables est élevée. Néanmoins, après réalisation d'un test statistique<sup>f</sup>, il n'est pas possible de conclure à une différence significative entre le type d'accès précoce sollicité (AP1 ou AP2) et l'avis rendu (favorable ou défavorable).

## 2.2.2. Le respect des délais réglementaires

### 2.2.2.1. Demandes d'accès précoce classiques

Trois types de délais ont été analysés. Le premier est le délai entre le dépôt du dossier par le laboratoire et la recevabilité de celui-ci par la HAS (délai réglementaire fixé à 10 jours maximum). Le second est le délai entre le dépôt du dossier par le laboratoire et la décision officielle émise par le Collège de la HAS. Enfin, l'évaluation d'un dossier entre la date de recevabilité et de publication de la décision, délai fixé réglementairement à 90 jours (Figure 7).

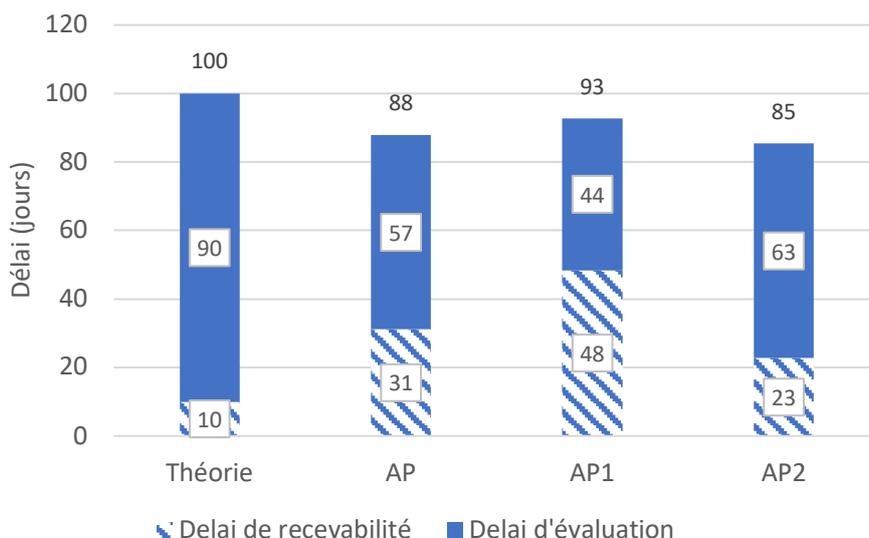
Pour le calcul de ces délais moyens, on ne prend pas en considération EVUSHELD<sup>®</sup> (modification d'une demande d'AP), TRODELVY<sup>®</sup> (passage AP1 vers AP2) en raison d'un potentiel biais d'évaluation et on exclut UPLIZNA<sup>®</sup> qui est l'un des seuls dossiers où la date de dépôt par le laboratoire ne figure pas dans l'avis publié par la HAS. Cela représente donc un total de 64 dossiers d'accès précoce.

Le délai moyen entre le dépôt et la recevabilité du dossier sur les 64 demandes d'accès précoce est de 31 jours. Seuls 20 dossiers (31%) présentent un délai inférieur ou égal aux 10 jours d'évaluation réglementaires. Pour les AP1 (32,8% des dossiers) ce délai est de 48 jours avec des extrêmes allant au plus bas à 9 jours et au maximum à 137 jours, seul 6 dossiers (29%) sont en dessous des 10 jours de délai. Enfin, concernant le délai moyen des AP2 (67,2% des dossiers), il est de 23 jours avec des extrêmes allant de 0 à 88 jours et 14 dossiers (33%) montrent un respect des délais réglementaires (Figure 16).

---

<sup>f</sup>  $P_1 = 0,76$  ;  $n_1 = 21$  ;  $P_2 = 0,86$  ;  $n_2 = 45$  ;  $P = 0,83,3$  ;  $Z'_0 = 2,60$  (seuil de significativité :  $Z = 1,96$ ). Conditions d'applications vérifiées ( $n_1P$ ,  $n_2P$ ,  $n_1Q$  et  $n_2Q \geq 5$ ). Il n'est alors pas possible de rejeter l'hypothèse nulle  $P_1 = P_2$

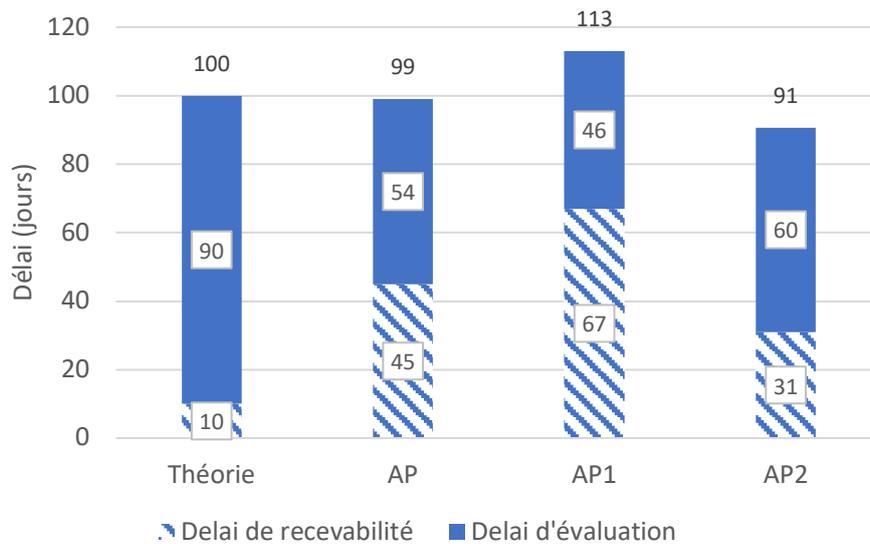
Figure 16 : Répartition de l'ensemble des délais observés au regard des délais prévus par la procédure d'accès précoce



Le délai observé entre le dépôt du dossier et la décision du Collège de la HAS est en moyenne de 88 jours. Pour les demandes d'AP1, le délai moyen est de 93 jours avec des extrêmes allant de 21 à 168 jours. Il est de 85 jours pour les demandes d'AP2 avec des extrêmes allant de 20 à 160 jours (Figure 16).

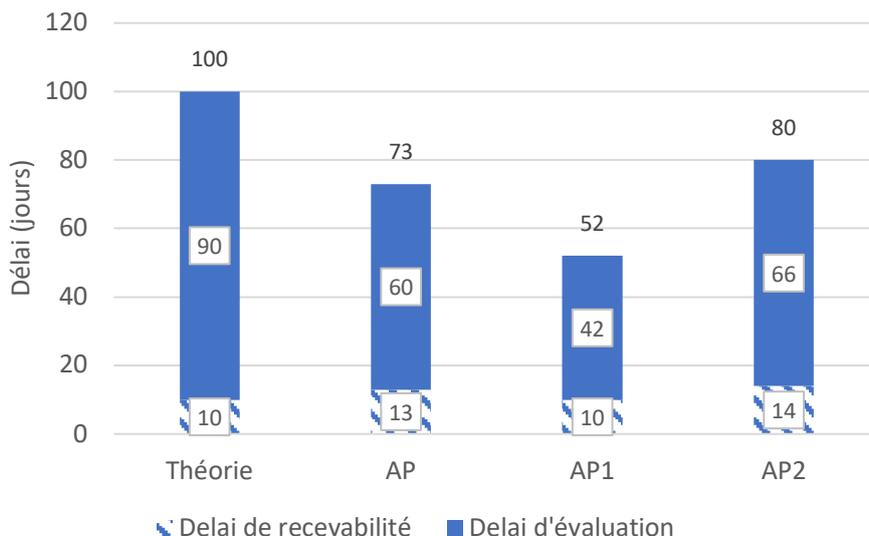
Néanmoins, une contrainte vient remettre en perspective ces délais moyens. En effet, la HAS peut demander au laboratoire des données complémentaires. Cette demande a été réalisée pour 56,2% des dossiers (36/64). On observe alors, quelle que soit la procédure, un délai moyen de recevabilité de 45 jours et un délai jusqu'à la décision du Collège de 99 jours, soit un délai d'évaluation du dossier entre la recevabilité et la décision finale de 54 jours en moyenne. Sur les 14 dossiers d'AP1 (38,9%) le délai de recevabilité moyen est de 67 jours, avec des extrêmes allant de 15 à 137 jours. Le délai de décision est de 113 jours, allant de 28 à 168 jours en fonction des dossiers. Le délai d'évaluation entre la recevabilité et la décision d'AP est alors de 46 jours. Concernant les dossiers d'AP2, soit 22 spécialités concernées, le délai moyen de recevabilité est de 31 jours [10 ; 88 jours] et le délai moyen de décision est alors de 91 jours [35 ; 160 jours]. Ainsi le délai d'évaluation des AP2 est de 60 jours. L'ensemble de ces données sont présentées dans la Figure 17.

Figure 17 : Ensemble des délais moyens observés en fonction de la procédure d'accès précoce ayant fait l'objet d'une demande de données complémentaires



En ce qui concerne les délais des dossiers n'ayant pas été sujets à une demande de données complémentaires, soit 28 spécialités (43,8%), le délai moyen de recevabilité est de l'ordre de 13 jours et le délai de décision moyen observé est de 73 jours. Seuls 25% (7/28 dossiers) de ces demandes étaient des procédures d'AP1 : le délai moyen entre le dépôt et la recevabilité du dossier est de 10 jours [9 ; 15 jours], et de 52 jours [21 ; 93 jours] pour le délai moyen relatif à la décision du collège de la HAS. Pour la procédure d'AP2, un délai moyen de 14 jours [0 ; 60 jours] est observé pour le délai relatif à la recevabilité et de 80 jours [20 ; 150 jours] pour le délai décisionnel, soit un délai d'évaluation du dossier après recevabilité de l'ordre de 66 jours. L'ensemble des informations concernant les demandes de procédure d'accès précoce sont présentés dans la Figure 18.

Figure 18 : Ensemble des délais moyens observés en fonction de la procédure d'accès précoce n'ayant pas fait l'objet d'une demande de données complémentaires



Au regard de la situation, il est possible de conclure qu'en termes de délai de traitement des dossiers et malgré un nombre important de demandes d'accès précoce octroyées, la HAS a su tenir ses ambitions (respect des 90 jours réglementaires d'évaluation du dossier à compter de la recevabilité de celui-ci). Le délai entre la recevabilité et la décision du Collège de la HAS est en moyenne de 57 jours, ainsi inférieur aux 90 jours initialement prévus. Néanmoins, le délai moyen relatif à la recevabilité du dossier est de 31 jours (Figure 16), dépassant alors les 10 jours réglementaires, mais ceci est conforme au regard de la possibilité d'un *clock stops* (arrêt du décompte des jours sous certaines conditions) lorsque des données complémentaires sont demandées. Dans ces situations, le laboratoire dispose de 20 jours pour transmettre les nouvelles données, ce qui allonge à 30 jours le délai total de recevabilité du dossier par la HAS. Cependant, il est à noter que sur les 44 dossiers ayant un délai supérieur à 10 jours, 79,5% des dossiers (35/44) ont fait l'objet d'une demande de données complémentaires. Concernant les dossiers d'AP ayant un délai de recevabilité observé supérieur aux délais réglementaires définis, une zone de flou apparaît dans la réglementation. En effet, un laboratoire peut être sujet à redéposer des données complémentaires pour un dossier. Celui-ci est alors évalué une seconde fois et dans certains cas de figure la conclusion est toujours celle d'une non-recevabilité. Le laboratoire peut alors une seconde fois amener d'autres données complémentaires. Ainsi le délai de 20 jours à chaque demande de données complémentaires est reconductible. Ceci aboutit alors à un délai de recevabilité long mais conforme aux réglementations en vigueur.

Même si en moyenne les délais réglementaires ont été respectés, il existe des situations pour lesquelles les délais ont été dépassés tel que XEVUDY® en AP2 dans le traitement des adolescents et des adultes atteints du COVID-19. Le délai entre la recevabilité et la décision de ce dossier était de 122 jours. Cela était aussi le cas pour KIMOZO® en AP1 dans une population pédiatrique atteinte de neuroblastome. Le délai de recevabilité de ce dossier était de 137 jours. Ce délai anormalement élevé peut être expliqué par le simple fait qu'il y a eu 3 demandes d'éléments complémentaires entre le 14 octobre 2021 (date de dépôt) et le 28 février 2022 (date de recevabilité du dossier).

Néanmoins ces chiffres restent tout de même inférieurs à ceux observés pour l'obtention d'une ATUc (en moyenne 225 jours [Figure 12]).

#### *2.2.2.2. Dossier relatif à un passage d'un AP1 vers un AP2*

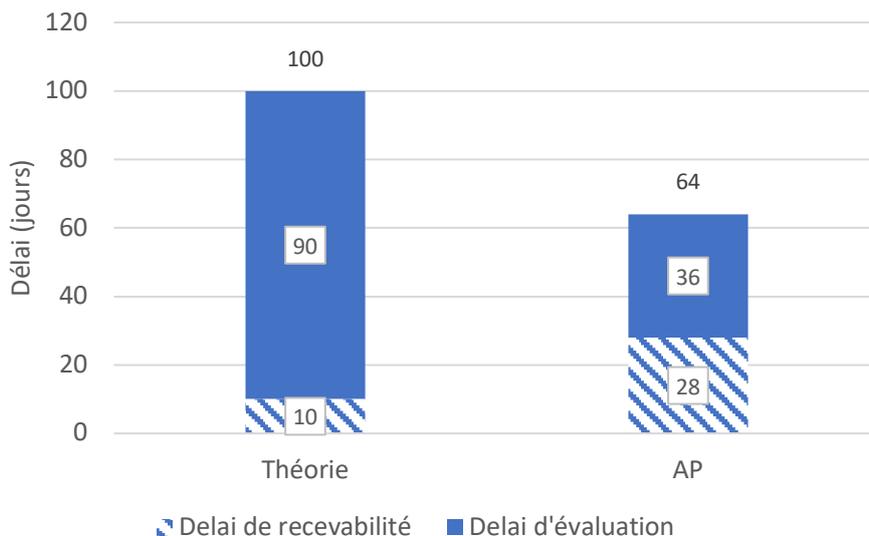
Une demande d'accès précoce pour un AP2 en continuité d'un AP1 s'est produite durant cet intervalle d'un an. Il s'agit du dossier concernant TRODELVY® indiqué dans le cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique. Cette spécialité commercialisée par GILEAD a obtenu un AP1 le 02/09/2021, puis a fait l'objet d'une demande d'AP2 qui a été octroyée le 23/06/2022.

Le délai de traitement observé de cette demande est de 5 jours pour la recevabilité et de 14 jours pour la prise de décision du Collège de la HAS. Ainsi ceux-ci ont été respectés dans le cas de figure d'un passage AP1 vers AP2, de plus les délais semblent réduits comparativement aux demandes initiales d'AP.

#### *2.2.2.3. Les dossiers des spécialités COVID*

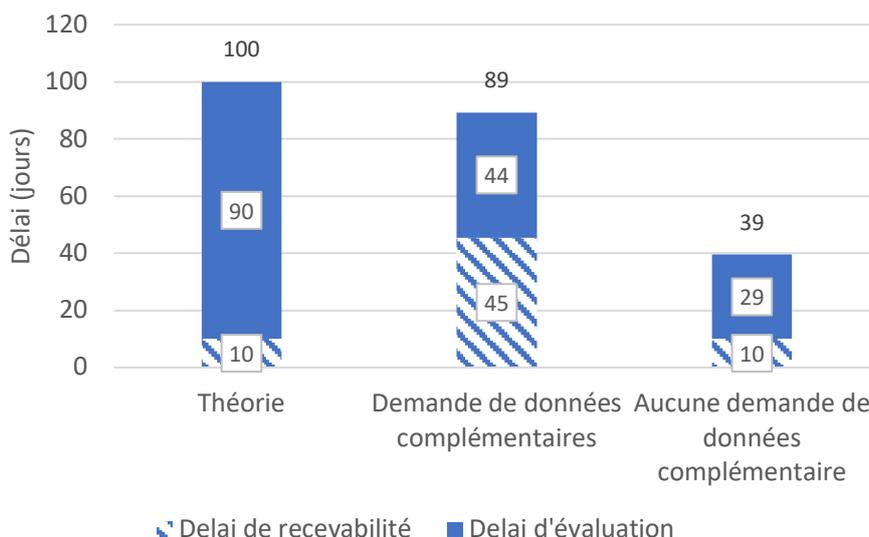
La procédure d'accès précoce a fait face à de nombreuses demandes pour des médicaments dans le traitement du COVID-19. Ainsi, 8 dossiers sur 64 (12,5%) concernaient une spécialité qui avait pour vocation de traiter de manière préventive ou symptomatique le COVID-19. Le délai moyen observé pour la recevabilité du dossier est de 28 jours et celui relatif à l'évaluation par le Collège de la HAS est de 36 jours (Figure 19).

Figure 19 : Délais moyen des dossiers d'accès précoce traitant des spécialités contre le COVID-19



Sur ces 8 dossiers, une demande de données complémentaires a été faite pour la moitié de ces dossiers. Ainsi le délai moyen d'un dossier avec demande de données complémentaires est de 45 jours pour la recevabilité et 44 jours pour la décision, soit un délai d'évaluation du dossier de 89 jours. Il est de 10 jours pour la recevabilité et 29 jours pour la décision, pour les dossiers n'ayant pas fait l'objet d'une demande de données complémentaires (Figure 20).

Figure 20 : Délais moyens observés en fonction de la demande ou non de données complémentaires



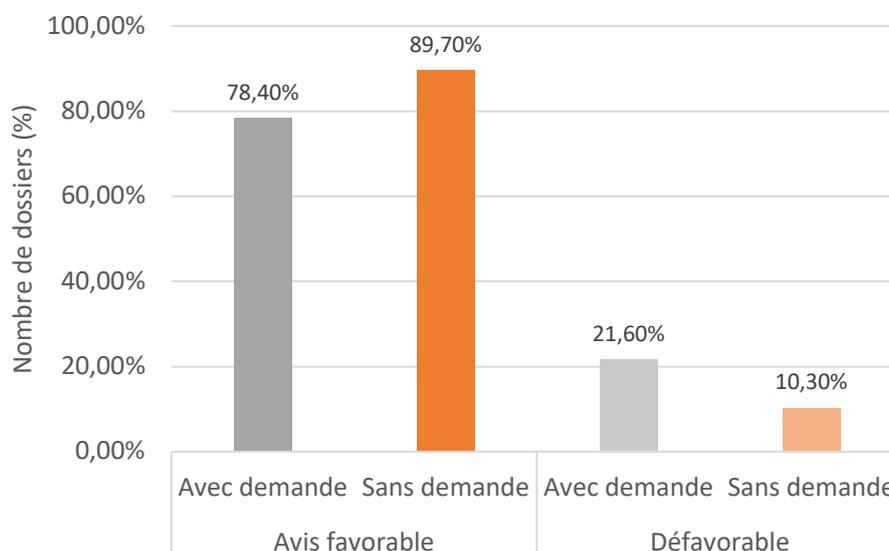
La HAS avait annoncé prioriser le traitement des dossiers relatifs au COVID-19[55]. Le délai moyen entre la recevabilité et la décision du Collège étant de 36 jours pour les dossiers en rapport avec le COVID-19. Ce délai de recevabilité passe à 29

jours pour les dossiers n'ayant pas fait l'objet d'une demande d'éléments complémentaires. Il est alors possible de conclure sur le fait que les délais des demandes d'AP pour des indications COVID étaient inférieurs à ceux observés pour des dossiers plus standards, en ligne avec l'annonce de la HAS.

### 2.2.3. La relation entre la demande d'éléments complémentaires et l'octroi d'un avis favorable

Il est intéressant de mettre en évidence le fait que sur les 66 demandes d'AP (on exclut ici la modification des caractéristiques de l'AP d'EVUSHELD®), 56% ont été sujets à une demande d'éléments complémentaires afin de définir le dossier comme recevable par la HAS. On observe que 78,4% des dossiers ayant eu une telle réclamation ont eu un avis favorable concernant leur demande d'AP, ce qui est inférieur aux 89,7% d'avis favorables pour les dossiers n'ayant quant à eux pas eu de demandes d'éléments complémentaires (Figure 21).

Figure 21 : Répartition en pourcentage des dossiers ayant un avis favorable ou non au regard de la demande d'éléments complémentaires



Ainsi une certaine tendance se dégage de cette observation, qui vise à mettre en évidence le fait qu'un dossier n'étant pas sujet à une demande d'éléments complémentaires aura plus de chance d'avoir un avis favorable. Lorsque l'on calcule le rapport de côtes (OR : *Odd-Ratio*) entre la demande de données complémentaires ou non et l'avis final obtenu (favorable ou défavorables), on obtient un OR de 0,42. Nous pouvons ainsi conclure qu'un dossier n'ayant pas fait l'objet d'une demande

particulière de données complémentaires aura 58% de chance d'avoir un avis favorable comparativement à un dossier ayant fait l'objet de cette demande.

#### 2.2.4. Les motifs de refus des AP

##### 2.2.4.1. Répartition des motifs de refus des critères d'éligibilité

Onze dossiers de primo-inscription pour une demande d'accès précoce ont eu un avis défavorable. Parmi les motifs de refus les plus fréquents il y a :

- Les critères n°2 (absence de traitement approprié) et n°3 (impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement) qui n'ont pas été atteints pour 9 des 11 dossiers (soit 82% des dossiers refusés).
- Le critère n°5, relatif au caractère présumé innovant de la spécialité n'a pas été atteint pour 7 dossiers (soit 64% des dossiers refusés). Parmi les trois éléments constitutifs de ce critère (plan de développement adapté, nouvelle modalité de prise en charge et l'absence d'inconnue), on observe que le plan de développement n'est pas jugé comme adapté pour l'ensemble des 7 dossiers (100%). La modalité de prise en charge n'est pas jugée comme nouvelle pour 4 dossiers (57% des dossiers). Enfin, la présence d'inconnue a été soulevée dans 3 dossiers (43%). L'ensemble de ces résultats sont présentés dans les Figure 22 et Figure 23.

Figure 22 : Répartition des refus des critères d'éligibilité des demandes d'accès précoce

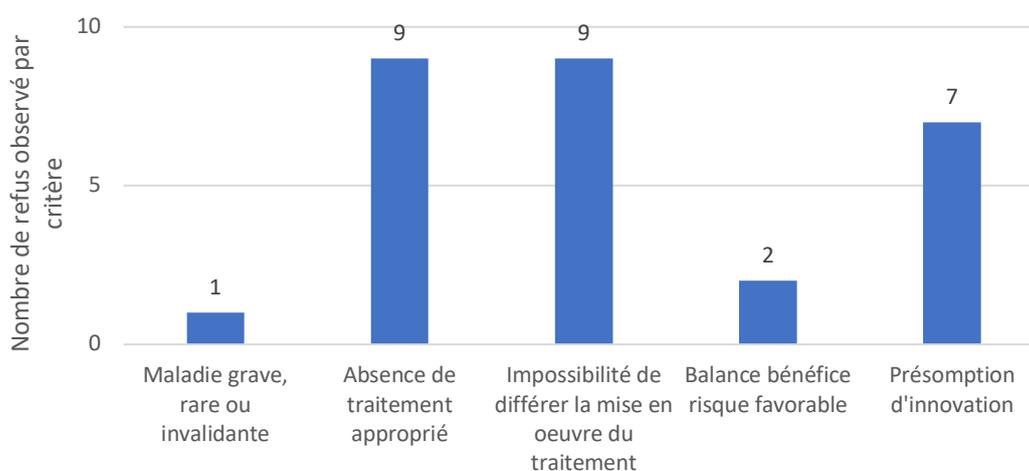
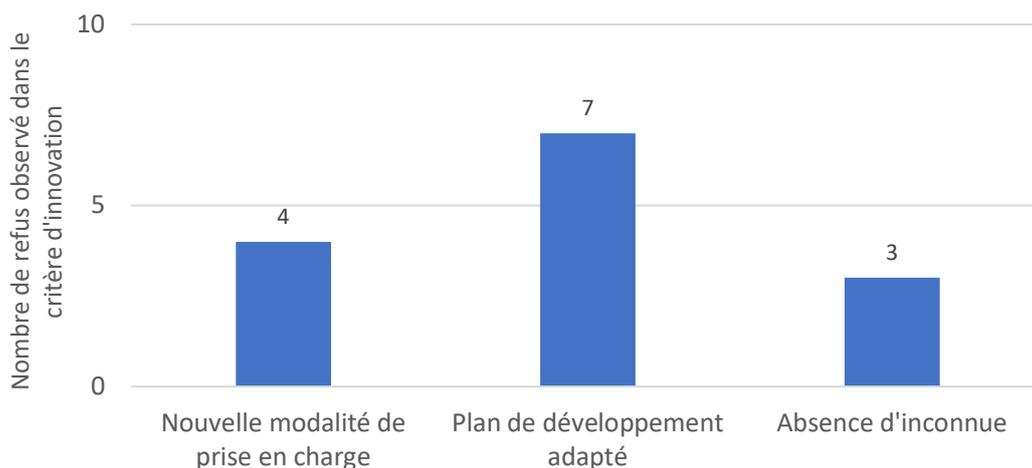


Figure 23 : Répartition des refus des sous critères de la présomption d'innovation des demandes d'accès précoce



Par ailleurs, le premier critère, faisant écho au caractère rare, grave ou invalidant de la maladie, n'a été refusé que sur un seul dossier. Enfin, le critère de présomption d'efficacité et de sécurité, évalué par l'ANSM uniquement pour les AP1 (critère n°4), n'a pas été atteint pour 2 dossiers.

Lorsque le critère 5 n'est pas atteint, refusé pour 7 des 11 dossiers, systématiquement les critères n°2 et 3 ont été considérés comme non valides. Cela est relatif essentiellement à la présence ou non de comparateurs. En effet, il est alors aisé de comprendre que si le laboratoire estime qu'il n'y a pas de comparateur actuellement (critère 2), la méthodologie mise en place pour les études cliniques en cours et à venir ne prendront pas en considération cette alternative thérapeutique, amenant alors à l'absence de comparaison au traitement dit approprié. Ainsi le plan de développement sera indéniablement non adapté. Un lien de causalité est donc observable entre le refus du critère 2 et 3 et le critère 5 relatif au plan de développement.

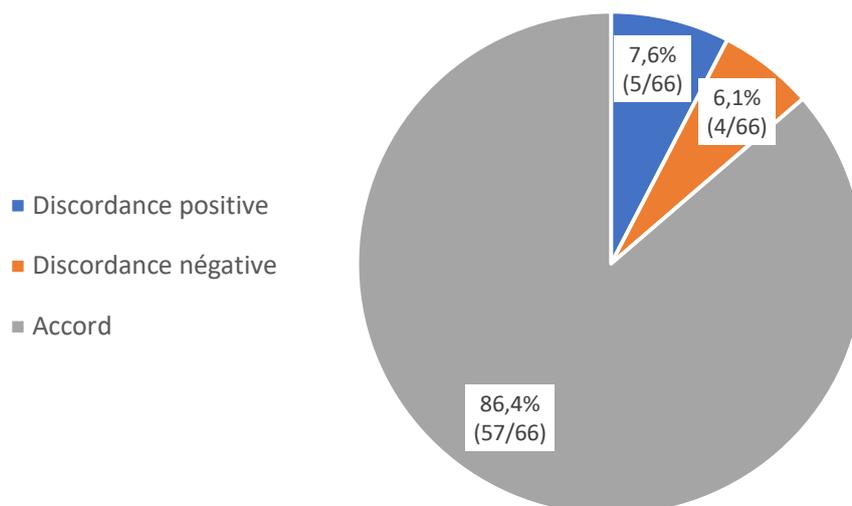
Enfin une zone de flou a été mise en avant. En effet, sur les 11 dossiers refusés, 82% avaient le critère n°2 et 3 non valide. Ces refus à répétitions ont amené la HAS à revoir son guide d'évaluation afin d'être plus clair et de permettre alors aux industriels de mieux appréhender l'évaluation à venir (chapitre 1.3.7.2).

#### 2.2.4.2. Décorrélation entre l'avis de la CT et la prise de décision finale du collège de la HAS

Pour rappel la CT émet un avis consultatif pour le Collège, permettant alors de guider ce dernier dans sa prise de décision finale. Néanmoins, il arrive qu'une discordance existe entre la recommandation de la CT et la décision publiée par le Collège de la HAS. Cette discordance peut être positive dans le sens où le Collège accepte un ou plusieurs critères initialement refusés par la CT, ou bien négative lorsque le Collège refuse un ou plusieurs critères initialement acceptés par la CT. Cette discordance peut amener à reconsidérer l'avis global final (avis favorable ou défavorable).

Ainsi, sur les 66 dossiers évalués (exclusion de la modification d'AP d'EVUSHELD®), 7,6% des dossiers (5/66) ont une discordance positive, dont 4 (80%) amènent à reconsidérer l'avis final passant alors de défavorable à favorable pour l'octroi d'un accès précoce. Ces quatre dossiers sont : FORXIGA®, KIMOZO®, ONTORZY® et RYBREVANT®. En revanche, 4 dossiers (6,1%) ont mis en évidence une discordance négative entre la CT et le collège de la HAS (OPDIVO®/YERVOY®, LEGAVRIO®, GAVRETO®, RETSEVMO®).

Figure 24 : Prise en considération de l'avis de la CT par le Collège de la HAS



En ce qui concerne les discordances négatives, pour trois d'entre eux, le critère relatif au fait de pouvoir différer le traitement était validé par la CT alors que le critère

faisant écho à l'existence de traitement approprié ne l'était pas. En ce sens, le Collège considère que dès lors qu'il existe un traitement approprié alors le traitement proposé peut être différé par l'alternative existante. En ce qui concerne le 4<sup>ème</sup> dossier (LAGEVRIO®), il s'avère que la CT avait été plus indulgente sur la présence ou non de traitement approprié, le Collège a été intransigeant et a refusé ce critère n°2, amenant alors à refuser le critère n°3. En effet, dans cette situation la CT avait estimé qu'au regard de la situation sanitaire, RONAPREVE bien qu'existant, n'était pas considéré comme traitement approprié car des problèmes d'accessibilités et de sensibilité aux variants circulants du SARS-Cov-2 existaient[65]. Le collège insiste sur le fait que « l'impossibilité d'accès » au RONAPREVE® dans cette indication ne peut être précisément définie et que l'accès à LAGEVRIO en ville risque d'induire une perte de chance pour les patients, par rapport à l'accès à un traitement plus efficace (RONAPREVE®)[66].

Concernant les 5 situations de discordance positive, et plus particulièrement les 4 dossiers amenant à reconsidérer l'avis final. Pour 3 d'entre eux le critère n°3 (possibilité de différer le traitement) était remis en cause par la CT alors que le critère n°2 (existence de traitement approprié) était validé. Le Collège a remis en perspective cette décision en accordant le critère n°3. La CT estime que même si aucun traitement approprié n'existe et que dans l'éventualité où le patient peut attendre a minima quelques temps pour prendre son traitement, alors le critère 3 est réfuté. Or, pour le Collège de la HAS, dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. En effet, la Doctrine de la HAS insiste bien sur la temporalité de l'évolution de la maladie : « [...] *qu'il soit immédiat ou secondaire à une évolution lente et irréversible de la maladie* [...] »[43].

Pour le dernier dossier ayant eu un avis favorable (ONTORZY®), le critère n°5 faisait défaut pour la CT, néanmoins le Collège de la HAS a fait preuve d'indulgence au regard de cette situation en estimant alors que le critère de présomption d'innovation était valide au vu du bénéfice présumé pour certains patients dans des situations, rares, de pharmacorésistance, en dernier recours et dès lors qu'il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance. Ainsi une certaine souplesse est alors observable.

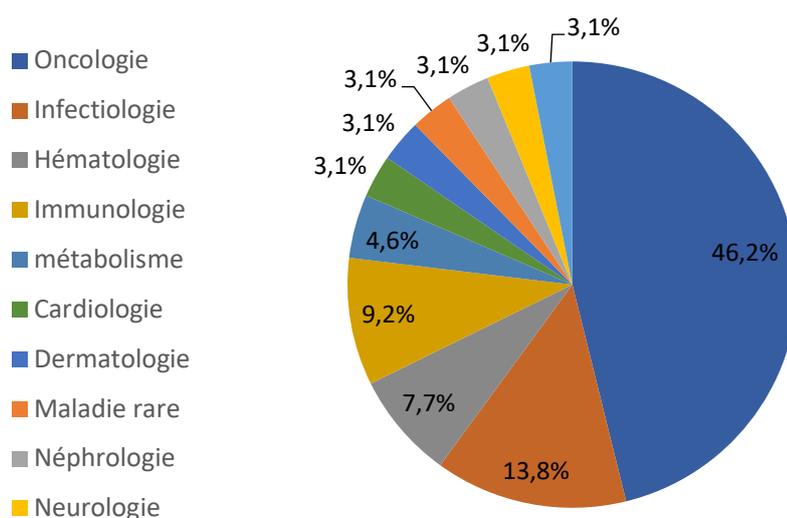
On observe finalement que la doctrine a évolué au regard de ces discordances entre la CT et le Collège. En effet, lors de l'évaluation de FORXIGA® le Collège avait estimé que « *Compte tenu du fait que la MRC est caractérisée par une évolution lente et que l'efficacité de la dapagliflozine dans l'étude DAPA-CKD versus placebo n'était pas d'apparition immédiate, la mise en œuvre du traitement peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé du patient* »[67], or l'évaluation de ce dossier datait d'octobre 2021, temporalité à laquelle la version 2 de la doctrine n'existait pas encore.

### 2.2.5. La répartition générale des aires thérapeutiques sollicitées et octroyées

Sur l'ensemble des 65 demandes d'accès précoce déposées (exclusion d'EVUSHELD® et de TRODELVY®) une majorité des dossiers concernent l'oncologie puis d'autres aires thérapeutiques telles que l'infectiologie, l'hématologie et l'immunologie (Figure 25) :

1. Oncologie : 44,6% des dossiers (29/65)
2. Infectiologie : 13,8% (9/65)
3. Hématologie : 9,2% (6/65)
4. Immunologie : 9,2% (6/65)

Figure 25 : Les aires thérapeutiques des dossiers d'accès précoce évalués

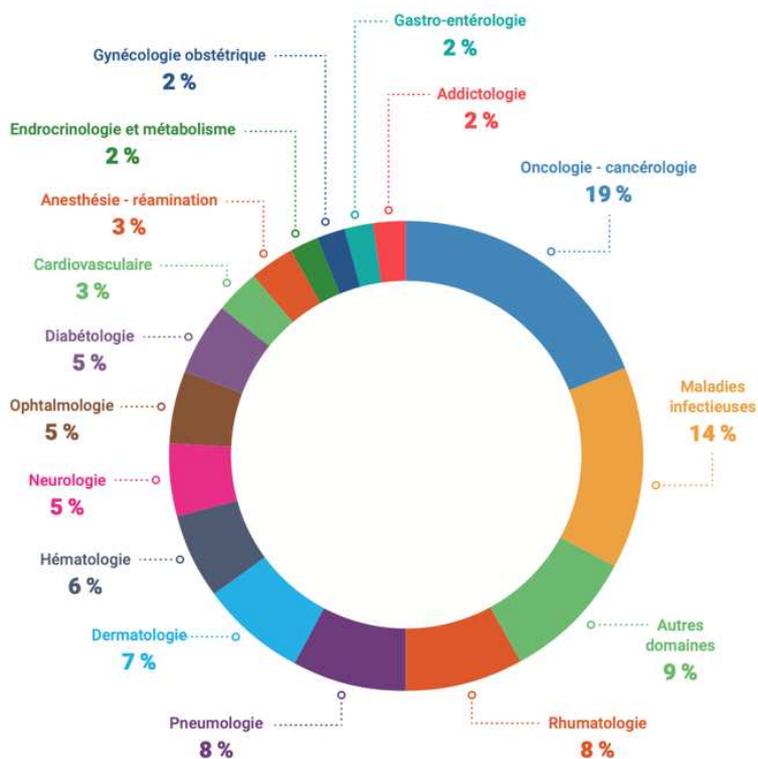


Parmi les 54 dossiers ayant eu un avis favorable à leur demande d'AP, on observe une répartition similaire des aires thérapeutiques (Figure 27) avec :

1. Oncologie : 46,3% des dossiers (25/54)
2. Infectiologie : 13,0% (7/54)
3. Hématologie : 11,1% (6/54)
4. Immunologie : 5,6% (3/54)

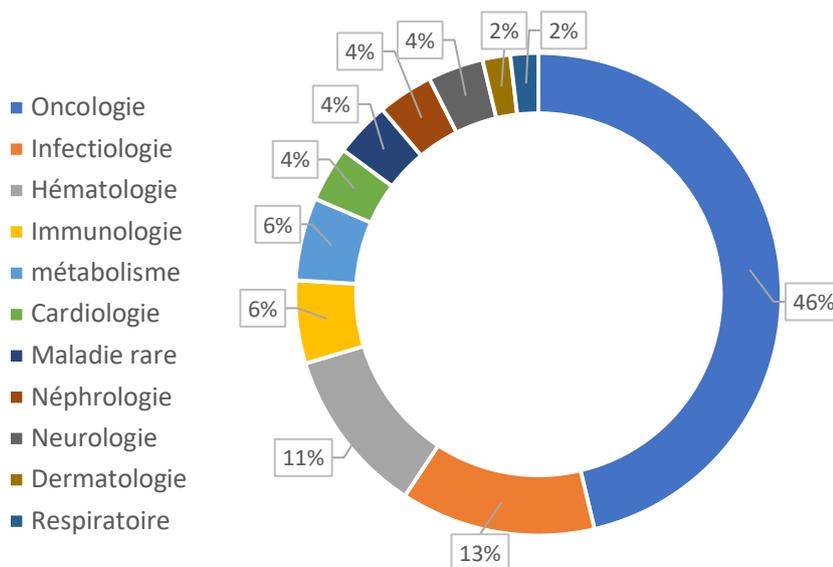
Par ailleurs, il est intéressant de faire le parallèle entre la répartition des AP octroyés dans différents aires thérapeutiques par rapport à la répartition des médicaments arrivant sur le marché via une procédure de droit commun. Pour ce faire, il est possible de se baser sur le rapport d'activité de la CT de 2021[55] qui propose un graphique présentant les aires thérapeutiques des 385 avis rendus par la CT (dont 158 demandes de primo-inscription, 83 extensions d'indication et 84 réévaluations) (Figure 26).

Figure 26 : Répartition des avis rendus dans le cadre du droit commun par domaine thérapeutique



Source : HAS - rapport d'activité de la CT de 2021[55]

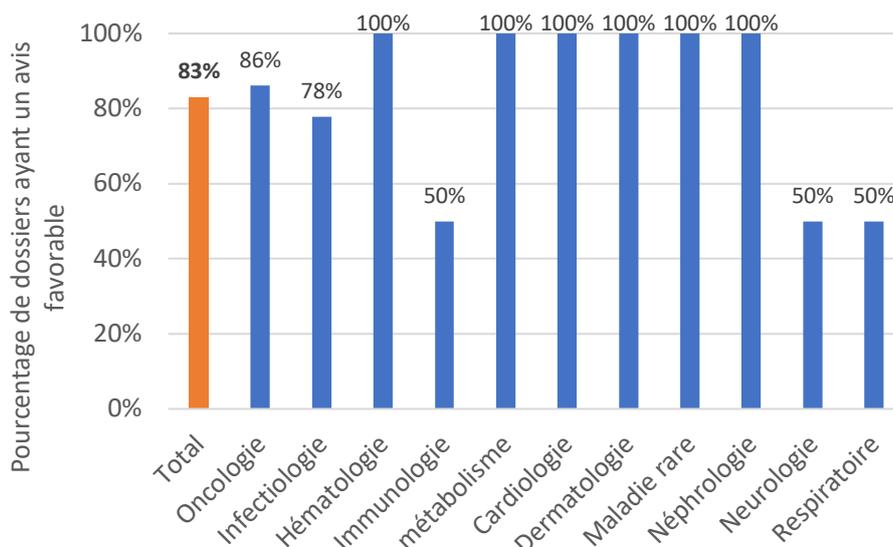
Figure 27 : Répartition des avis favorables pour les demandes d'AP par domaine thérapeutique



On observe alors que l'oncologie arrive en tête dans les deux procédures (AP et droit commun), néanmoins son impact est d'autant plus marqué dans l'AP avec 46,3% d'avis positifs (Figure 27). Cette première observation est concordante avec ce que nous savons sur ce domaine thérapeutique. En effet, l'oncologie est un domaine où le besoin médical est fort, associé à l'absence fréquente d'un arsenal thérapeutique suffisant. Le second domaine thérapeutique est l'infectiologie. L'année 2021 a été marquée par le COVID-19 tant par sa prévention que par son traitement. En troisième position on retrouve l'hématologie dans les dossiers d'AP avec 11,1% des dossiers alors qu'elle ne représente que 6% des dossiers de droit commun. Dans ce domaine on remarque des pathologies rares et sans traitements telles que le lymphome folliculaire, les leucémies, l'anémie hémolytique en seconde ligne, l'aplasie médullaire ou bien encore l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Sur les 11 dossiers d'AP refusés, les pathologies semblent être réparties dans l'ensemble des domaines thérapeutiques. Ainsi il est possible de conclure qu'aucune aire n'a été totalement exclue des AP (Figure 28).

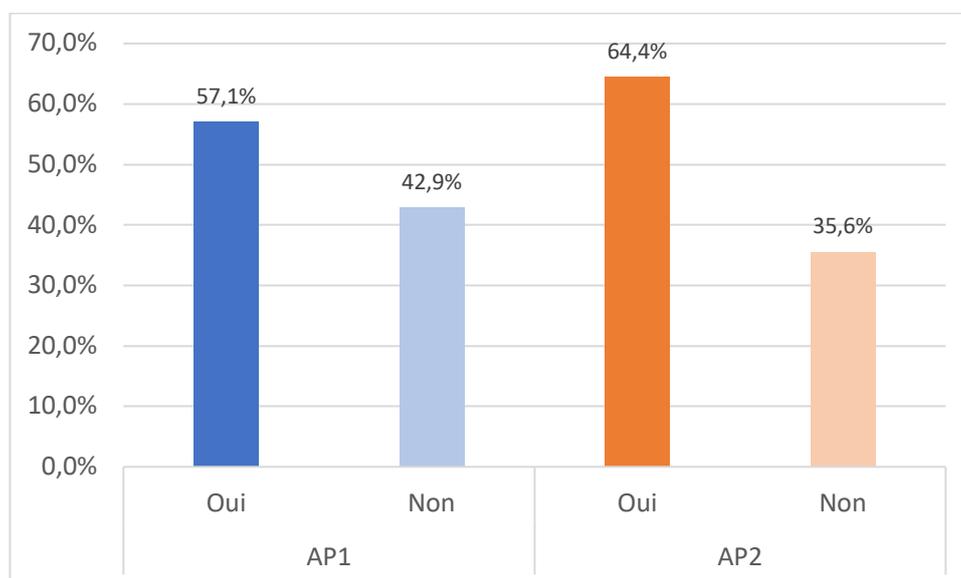
Figure 28 : Répartition en pourcentage des avis favorables octroyés dans les aires thérapeutiques



### 2.2.6. L'engagements des associations de patients

Plus de la majorité des dossiers évalués (soit 62% (41/66 dossiers)) possédait au moins une contribution d'association de patients. Cette répartition est sensiblement identique en fonction de la demande d'accès dérogatoire réalisée (Figure 29).

Figure 29 : Répartition des contributions patients en fonction du type de demande d'AP



L'engagement des associations de patients est relativement important et supérieur à ce que l'on retrouve pour les dossiers de demande de remboursement au titre du droit commun. En effet, en 2021 au regard des données du rapport d'activité de la CT[55], 242 appels à contributions ont été ouverts et seulement 107 contributions

ont été reçues soit un taux de 44%. Alors que pour les AP, sur les 66 dossiers une contribution d'association de patients a été fournie dans 62,1% des cas, soit une différence de quasiment 20% avec les dossiers de remboursement classiques. Cette différence est alors considérée comme statistiquement significative au regard d'une loi normale centrée réduite avec la fixation d'un risque alpha de 5% bilatéral<sup>9</sup>.

De plus, fin décembre 2021, 10 auditions d'associations de patients ont été organisées[55].

## 2.2.7. Bilan sur les AP ayant eu une évaluation au titre du droit commun

### 2.2.7.1. L'évaluation des dossiers d'AP au titre du droit commun

Sur les 66 dossiers d'accès précoces évalués (exclusion d'EVUSHELD<sup>®</sup>), 48,5% (32/66) ont fait l'objet d'une évaluation au titre du droit commun. Dans ces 32 dossiers, 15,6% étaient des dossiers d'AP1 et 84,4% des dossiers d'AP2. Parmi ces 32 dossiers, seuls 27 (84,4%) avaient eu un avis favorable à leur demande d'AP.

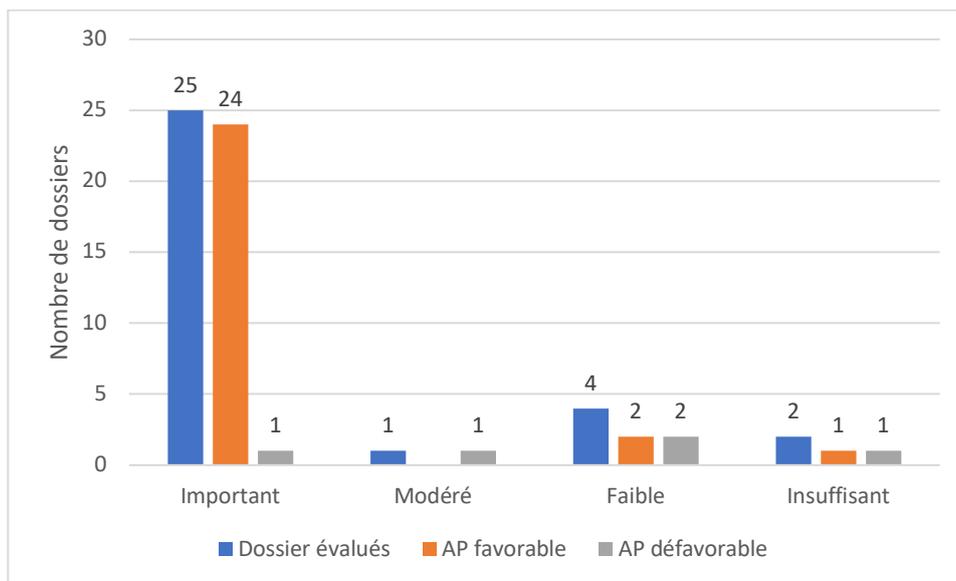
Sur les 32 dossiers, 78,1% (25/32) ont eu un SMR important, un seul médicament a obtenu un SMR modéré, 4 d'entre eux ont eu un SMR faible et 2 spécialités ont eu un SMR insuffisant (Figure 30).

Concernant les 27 dossiers ayant eu précédemment une évaluation favorable au titre de l'AP, une spécialité a obtenu un SMR insuffisant (il s'agit de RONAPREVE<sup>®</sup>), deux spécialités ont eu un SMR faible (LUMYKRAS<sup>®</sup> et RETSEVMO<sup>®</sup>). Enfin 24 ont eu un SMR important, soit 88,8% des dossiers d'AP avec un avis favorable.

---

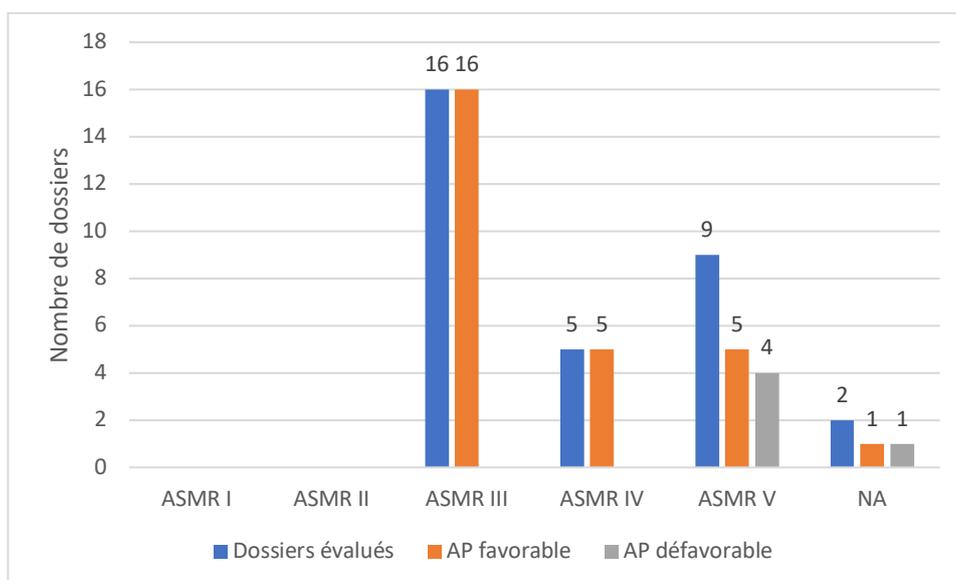
<sup>9</sup>  $P_1 = 0,621$  ;  $n_1 = 242$  ;  $P_2 = 0,44$  ;  $n_2 = 66$  ;  $P = 0,48$  ;  $Z'_0 = 2,60$  (seuil de significativité :  $Z = 1,96$ ). Conditions d'applications vérifiées ( $n_1P$ ,  $n_2P$ ,  $n_1Q$  et  $n_2Q \geq 5$ ). Il est alors possible de rejeter l'hypothèse nulle  $P_1 = P_2$

Figure 30 : Répartition des SMR en fonction du statut des demandes d'accès précoces



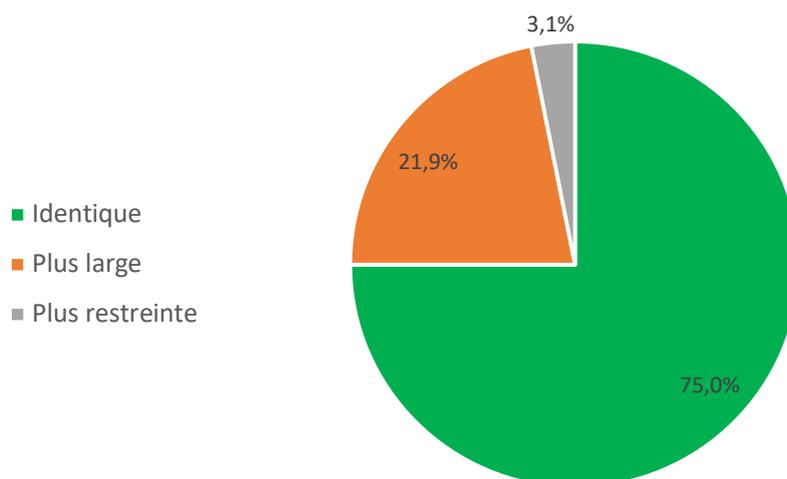
Concernant l'ASMR, 50% des dossiers (16/32) obtiennent une ASMR III, 16% (5/32) des dossiers ont obtenu une ASMR IV, 28% (9/32) une ASMR V et enfin 2 dossiers (6%) n'ont pas eu d'ASMR en conséquence du fait qu'ils ont obtenu un SMR insuffisant. Au sujet des dossiers de droit commun ayant eu un AP favorable, 59% (16/27) des spécialités obtiennent une ASMR III, 18% (5/27) une ASMR IV, 18% (5/27) une ASMR V. Enfin, concernant les 5 avis d'AP défavorables ayant obtenu une évaluation au titre du droit commun, 4 ont eu une ASMR V et une spécialité a fait l'objet d'un SMR insuffisant (aucune ASMR) (Figure 31).

Figure 31 : Répartition des ASMR en fonction du statut des demandes d'accès précoces



Sur ces 32 dossiers ayant eu une évaluation au titre du droit commun une majorité d'entre eux (75%) ont une indication similaire à celle de l'indication revendiquée au titre du droit commun. Néanmoins, on observe que 7 dossiers (21,9%) ont une indication plus large et un dossier (3,1%), GAVRETO<sup>®</sup>, a eu une indication restreinte au regard de l'indication initiale de l'AP (Figure 32).

Figure 32 : Statut de l'indication au titre du droit commun comparativement à celle de l'AP



En prenant en considération l'évaluation en tant que telle des médicaments au titre d'un remboursement au droit commun ayant fait l'objet d'un AP favorable, on peut attester de l'accès à l'innovation que représente cette procédure. En effet, une grande majorité (88,9%) des dossiers ayant obtenu un avis favorable pour l'AP, obtiennent un SMR important, démontrant alors une efficacité et une place dans la stratégie thérapeutique importante. Plus de la moitié de ces dossiers obtiennent une ASMR III (59,3%), témoignant de la pertinence clinique, de la qualité de la démonstration clinique mais aussi de la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique de qualité de vie ainsi que de tolérance par rapport aux comparateurs existants. Comparativement à ce que l'on observe habituellement, sur les 66 nouveaux médicaments évalués par la CT en 2021, seuls 20% (13/66) des dossiers ont obtenu une ASMR de I à III[55]. Cette proportion d'ASMR I à III observée pour les produits ayant fait l'objet d'un accès précoce est considérablement plus importante que celle observée pour l'ensemble des produits évalués par la CT. Ces chiffres confirment ainsi que l'accès précoce se positionne comme un dispositif permettant un accès à l'innovation pour les patients. De plus, 77,8% des dossiers d'AP ayant eu un avis favorable ont obtenu une ASMR I à IV, bien qu'ayant des impacts pouvant restreindre le processus de fixation du prix du

médicament (la spécialité peut bénéficier d'un prix dans le corridor de prix européen mais uniquement si un modèle médico-économique démontre que le produit est dominant<sup>h</sup>), l'ASMR IV valorise un progrès de faible ampleur par rapport aux traitements existants et permet alors de justifier d'une certaine innovation pour les patients. Ce pourcentage est alors supérieur à ce que l'on observe dans le processus de droit commun à raison de 39,4% (26/66) des nouveaux dossiers obtiennent une ASMR I à IV[55].

L'indication sollicitée au titre du droit commun quant à elle est dans 72% des cas identique à celle de l'AP. En effet, lors de la soumission d'un dossier d'AP il se peut que la spécialité possède plusieurs indications ou sous populations dans l'indication revendiquée. Ainsi, au regard de l'ensemble des critères d'éligibilité nécessaire pour un AP, le laboratoire est contraint de soumettre dans un périmètre plus restreint afin de concorder avec ces exigences réglementaires. Amenant alors par la suite l'industriel à faire une demande de droit commun plus large que celle réalisée pour l'AP. Néanmoins, un dossier a eu une indication plus restreinte lors de sa demande de remboursement au droit commun. Il s'agit de GAVRETO<sup>®</sup> dans le cancer bronchique non à petites cellules, l'AP se positionnait en 1<sup>ère</sup> ligne, alors que le droit commun n'a été octroyé qu'en seconde ligne. Il faut prendre en considération le fait que cette spécialité a néanmoins eu un avis défavorable pour sa demande d'AP.

#### *2.2.7.2. La relation entre l'obtention d'un AP et la durée d'évaluation des dossiers au titre du droit commun*

Les avis de droit commun rendus par la HAS comportent de nombreuses informations dont la date d'admission du dossier ainsi que la date d'adoption de l'avis de la CT. Ainsi il est possible de calculer le délai moyen observé de traitement d'un médicament par la CT.

Prenant en considération l'ensemble des médicaments ayant eu une évaluation d'une demande d'AP et fait l'objet d'une demande de remboursement au titre du droit commun (32 dossiers, cf. chapitre 2.2.7.1), on observe que le délai moyen de

---

<sup>h</sup> Dans le cas contraire, le prix sera fixé au regard des comparateurs médicamenteux et se prix devra être inférieur au prix du produit dans les pays européens de référence le plus bas.[5]

traitement d'un dossier ayant fait l'objet d'un AP par la CT est de 105 jours avec des délais extrêmes allant de 8 jours (PAXLOVID<sup>®</sup>) à 177 jours (IMCIVREE<sup>®</sup>).

PAXLOVID<sup>®</sup> a bénéficié d'un traitement particulier quant à son évaluation par la CT car il s'agit d'un traitement destiné aux patients atteints de COVID-19 (cf. chapitre 2.2.2.3). Concernant IMCIVREE<sup>®</sup>, il s'agit d'une demande de droit commun antérieure à l'AP. Le dossier de droit commun a été évalué le 22/09/2021 et la demande d'AP quant à elle a été déposée le 07/10/2021. On pourrait alors supposer que l'industriel après avoir été notifié des résultats de la demande de droit commun (SMR important conditionnel et ASMR V), a déposé un dossier d'AP afin de pouvoir permettre aux patients d'être traité pendant la procédure de négociation du prix de la spécialité. Un second dossier a fait l'objet d'une évaluation au titre du droit commun avant la décision d'AP. Il s'agit d'ADTRALZA<sup>®i</sup>, ayant fait l'objet d'une évaluation au titre du droit commun le 19/07/2021 possédait en parallèle une ATUc qui avait pour date d'échéance le 10/11/2021. Au regard des dispositions transitoires relatives au passage de l'ancien vers le nouveau système des accès précoces[64], le laboratoire se devait de déposer une demande d'AP au plus tard 3 mois avant la date d'échéance de l'ATUc.

En excluant alors ces 2 spécialités (ADTRALZA<sup>®</sup> et IMCIVREE<sup>®</sup>) suite au fait que l'évaluation au titre du droit commun a été réalisée avant celle de l'AP. Le délai moyen observé de traitement d'un dossier par la CT ayant déjà fait l'objet d'une évaluation pour une demande d'AP est de 102,37 jours. Le délai moyen de traitement revendiqué par la CT dans son rapport de l'année 2021[55] est de 98,6 jours pour le traitement des demandes d'inscription et d'extension d'indication. Il est alors possible de conclure que le fait d'avoir fait l'objet d'une évaluation pour une demande d'AP n'impacte pas le délai de traitement d'une demande de remboursement au titre du droit commun<sup>j</sup>.

---

<sup>i</sup> Le délai de traitement du dossier d'AP a été de 100 jours pour cette spécialité.

<sup>j</sup> Il aurait été intéressant de mettre en évidence une absence de différence statistiquement significative avec un test statistique suivant une approximation de la loi normale centrée réduite afin de mettre en perspective cette absence d'impact significatif. Néanmoins nous ne disposons pas de la variance de la moyenne publiée par la CT.

### 2.2.7.3. Etudes des AP ayant rencontré des difficultés pour leur prise en charge de droit commun

Parmi les dossiers d'AP ayant fait l'objet d'une évaluation en vue d'une prise en charge de droit commun (cf. partie 2.2.7.1), un certain nombre ont rencontré des difficultés pour leur accès au remboursement. Il s'agit de produits ayant obtenu un SMR insuffisant (RONAPREVE®) ou une ASMR V (ABECMA®, IMCIVREE®, MUNJIVI®, LUMYKRAS® et RETSEVMO®). Chaque cas a été étudié et est présenté ci-après.

Il est à noter que RETSEVMO® n'a pas été analysé car sa demande de droit commun était antérieure à la demande d'AP<sup>k</sup>.

#### 2.2.7.3.1. RONAPREVE (casirivimab / imdévimab)[68, 69]

Cette spécialité a fait l'objet de 3 demandes d'AP ainsi qu'une demande d'inscription au titre du droit commun pour ces 3 indications. Deux demandes d'AP ont débouché sur une évaluation au titre du droit commun avec un SMR important et une ASMR III. Néanmoins, il s'avère que la demande d'AP octroyée le 03/08/2021 a obtenu un SMR insuffisant lors de son évaluation au titre du droit commun le 18/05/2022 dans la prophylaxie préexposition au SARVS-CoV-2.

L'élément qui a justifié le raisonnement de la CT au titre du droit commun est la présence d'une alternative thérapeutique, EVUSHELD®, ayant un meilleur niveau de preuve et surtout étant devenue l'option de référence en prophylaxie préexposition au COVID-19. Entre l'évaluation du dossier d'AP et de droit commun, 11 mois se sont écoulés. Lors de l'évaluation d'AP de RONAPREVE®, EVUSHELD® n'était pas encore entré sur le marché de l'AP ce qui explique l'absence de mise en évidence d'un traitement alternatif.

De plus, la CT avait estimé que le rapport efficacité / effet indésirables était mal établi, en l'absence de données robustes sur l'incidence des formes symptomatiques de COVID-19 chez les sujets non-exposés. En effet, les données transmises aux autorités

---

<sup>k</sup> Le dossier de remboursement au titre du droit commun a été déposé le 3 mars 2021 et l'avis définitif le 2 juin 2021. La demande d'AP a été déposée le 10 février 2022 et l'avis final le 11 mai 2022.

sont celles d'une étude de phase I (étude HV-2093). Les données ont été similaires pour le dossier d'AP ne justifiant d'aucune efficacité particulière. Néanmoins, la décision dans l'AP revenait à l'ANSM pour juger de la présomption d'efficacité qui au regard des résultats de l'étude de phase I, l'estimait positif[70].

Aucun voyant rouge n'était mis en évidence au regard de la décision d'AP émise, néanmoins la situation a évolué durant cet intervalle de temps important entre les deux évaluations. Il aurait, de plus été intéressant de fournir des données plus abouties à défaut de résultats de phase I pour une procédure de droit commun. Cependant, il est à noter que le laboratoire ROCHE a fait part de sa volonté de ne pas solliciter le remboursement au titre du droit commun de sa spécialité dans l'indication en préexposition, demandant alors une prise en charge uniquement pour le traitement curatif et la prophylaxie post-exposition[71].

#### 2.2.7.3.2. ABECMA (idecabtagene vicleucel)[72, 73]

CELGENE a formalisé sa demande d'AP2 le 06/09/2021 pour ABECMA® et obtenu un avis favorable le 02/12/2021 dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte en rechute et réfractaire en 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. L'évaluation au titre du droit commun a été réalisée le 29/09/2021, suivie d'une audition du laboratoire le 15/12/2021, soit 13 jours après la décision du Collège de la HAS pour l'AP. Il est à noter qu'il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement. L'indication est identique pour l'inscription au titre du droit commun et l'AP. Il s'avère que la décision de la CT a été d'octroyer un SMR important accompagné d'une ASMR V. Il est à noter qu'une ASMR V admet l'absence de progrès thérapeutique dans l'indication pour ainsi dire n'étant pas associé à une innovation thérapeutique. La fixation d'une ASMR V aura pour conséquences l'impossibilité pour la spécialité d'être intégrée dans la liste en sus. ABECMA® étant un Car-T, correspond alors à une nouvelle forme d'immunothérapie en plein développement reposant sur la modification génétique des lymphocytes T d'un patient afin qu'ils soient réinjectés. Cette thérapie est donc très coûteuse. Cette molécule ne pourra donc pas rentrer dans le cadre de la T2A (Tarification à l'Activité) au regard de son prix et sera pris en charge que dans le cadre de la liste en sus. Néanmoins, l'ASMR V ainsi que l'absence de comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus sont des critères d'exclusion sur cette liste. Cela aura alors pour conséquences la

nécessité de brader le prix de la spécialité afin que les hôpitaux puissent l'acheter à un prix raisonnable étant donné qu'il ne sera remboursé seulement au titre du GHS, ou alors l'absence de commercialisation de la spécialité par le laboratoire. L'AP permettra dans cette situation de palier à ce problème transitoire d'incapacité d'accès à la liste en sus.

Les éléments amenant à cette conclusion sont nombreux tels que la méthodologie de l'étude, l'incertitude sur la qualité d'effets (faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte), la toxicité significative à court terme ou bien encore l'existence d'alternatives thérapeutiques en 5<sup>ème</sup> ligne de traitement.

Néanmoins, il est intéressant de mettre en évidence que la problématique liée à la méthodologie de l'étude avait déjà été soulevée dans l'évaluation d'AP. Dans l'évaluation de droit commun la CT estime que « *la quantification précise de l'effet propre du traitement par ABECMA® (idecabtagene vicleucel) est délicate compte tenu du design non comparatif de l'étude KarMMa* », cette remarque avait déjà été faite durant l'évaluation d'AP « *des résultats issus d'une étude de phase II non comparative, ne permettant pas de quantifier l'effet propre du traitement par ABECMA® (idecabtagene vicleucel)* ». Malgré cela dans le contexte de l'AP le critère 5 relatif au plan de développement n'avait pas été impacté, jugeant cette situation « acceptable » (au regard d'un développement concomitant aux comparateurs cliniquement pertinents).

De plus, le critère de jugement primaire de l'étude pivot n'est pas considéré comme pertinent pour les autorités, étant alors un motif allant dans le sens d'une ASMR V. L'ASMR est fixée au regard des études cliniques fournies par l'industriel. Cet élément méthodologique avait été mis en avant dans l'évaluation du dossier d'AP : « *l'absence de donnée permettant de quantifier l'éventuel changement substantiel apporté par ABECMA® dans la prise en charge des patients* ». Le critère de jugement principal pertinent dans ce type de pathologie est la Survie Sans Progression (SSP), dans la méthodologie de l'étude celle-ci n'est qu'un critère secondaire exploratoire. Le taux de réponse global quant à lui est généralement un critère secondaire et non un critère primaire. Cela n'a néanmoins pas eu d'impact sur la validité du critère 5 concernant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

En revanche, avec les mêmes données disponibles pour les deux évaluations, l'AP n'a pas fait mention d'une toxicité significative à court et moyen termes particulièrement alarmante, alors que celle-ci est mise en avant dans l'évaluation de droit commun.

Ainsi au regard de la situation il est possible de dire que de nombreux éléments néfastes d'un point de vue méthodologique avaient été ressortis lors de l'évaluation de l'AP. Ces éléments auraient pu amener à reconsidérer la validation du critère 5 relatif à la bonne validité du plan de développement du médicament et de la présomption d'un bénéfice pour le patient. En effet, au regard de la doctrine une étude présentant un critère de jugement principal non cliniquement pertinent est considéré comme non adapté.

#### 2.2.7.3.3. IMCIVREE (setmélanotide)[74, 75]

Cette spécialité possède la particularité d'avoir un avis relatif au remboursement au titre du droit commun paru avant l'avis concernant l'AP. La date de validation administrative de la demande de remboursement au titre du droit commun sur la liste des collectivités et la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux date du 14/04/2021 et la date d'adoption du 13/10/2021 ayant pour conclusion un SMR important conditionnel et une ASMR V. Quant à la demande d'AP2 celle-ci a été déposée le 07/10/2021 et évaluée le 19/01/2022. Le périmètre de l'indication étant identique dans les deux demandes et concernait le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétique de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine, dont le déficit en PCSK1 ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine, chez les adultes et la population pédiatrique. Le SMR conditionnel sera alors retiré à la levée des incertitudes initiales via des études post-AMM. Néanmoins une spécialité ayant une ASMR V verra son prix nécessairement inférieur à celui du comparateur le moins cher existant.

Le rationnel ayant amené la CT à octroyer une ASMR V sont de plusieurs ordres :

- Des données issues d'une cohorte de deux études pivots non comparatives en ouvert,
- Des résultats variables en fonction des mutations,
- Survenue d'évènements indésirables nécessitant une surveillance particulière,

- Absence de données cliniques à plus long terme démontrant une réduction de la survenue des complications de l'obésité.

Dans l'avis d'AP2, certains éléments sont repris tels que les limites des études étant non comparatives et leur phase d'extension en ouvert, ainsi que le profil de tolérance mettant en évidence la survenue d'évènements indésirables nécessitant une surveillance. Néanmoins, aucun de ces éléments ne remet en cause la validité du critère 5, amenant alors la demande d'AP2 à avoir un avis favorable.

De plus, il est à noter que l'industriel a été notifié de la conclusion de la CT, avant la publication de celle-ci, concernant le SMR conditionnel et de l'ASMR V. Ainsi, on peut imaginer qu'afin de permettre l'accès de son médicament aux patients, le laboratoire a déposé un dossier d'accès précoce en jugeant qu'ils rempliraient les critères d'éligibilité tout en pouvant recueillir de nombreux éléments cliniques additionnels grâce à l'AP2 permettant d'étoffer le dossier lors de la réévaluation du SMR conditionnel.

#### 2.2.7.3.4. MINJUVI (tafasitamab)[76, 77]

MINJUVI® est une spécialité commercialisée par INCYTE Biosciences ayant fait l'objet d'une AMM conditionnelle le 26/08/2021. Une demande d'AP2 a été sollicitée par le laboratoire le 06/10/2021, la décision finale du Collège octroyant un avis favorable date elle du 19/01/2022. En ce qui concerne la demande au titre du droit commun sur les listes des spécialités agréées à l'usage des collectivités, celle-ci a été déposée le 14/10/2021 et l'avis final a été voté le 30/03/2022, aboutissant à un SMR important conditionnel et une ASMR V. L'indication est similaire entre les demandes et concerne l'association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH). Comme indiqué précédemment (chapitre 2.2.7.3.2), une ASMR V aura pour conséquences l'impossibilité d'accès à la liste en sus. Sauf dans le cas où un comparateur possède une ASMR I à IV et étant lui-même pris en charge sur la liste en sus. Au regard du périmètre de remboursement YESCRATA® et KYMRIAH® sont exclus des comparateurs cliniquement pertinents, aucun accès à la liste en sus ne sera donc

possible au regard des conclusions de l'avis. De plus, l'ASMR V conditionne le prix de ce médicament au fait qu'il sera inférieur à celui du comparateur le moins cher existant. Il existe dans ce dossier des chimiothérapies dites « de rattrapage » considérées comme des comparateurs, cela pourrait alors avoir des conséquences sur la négociation de prix étant donné que le prix de ces chimiothérapies est peu élevé au regard des autres spécialités.

Les éléments amenant à la conclusion d'une ASMR V sont nombreux :

- Étude non comparative de phase II chez 80 patients,
- Mise en évidence des limites des comparaisons indirectes,
- Absence de donnée comparative directe et robuste s'agissant de la durée de réponse, la SSP, la survie globale,
- Absence d'évaluation de la qualité de vie,
- Un besoin médical insuffisamment couvert.

Il est à noter que lors de l'évaluation de la demande d'AP, de nombreux éléments méthodologiques avaient déjà été relevés tels que le caractère purement descriptif des analyses (non randomisées, non comparatives, menées en ouvert), l'absence de données comparatives directes ainsi que les nombreuses limites des comparaisons indirectes réalisées ne permettant donc pas de tirer de conclusion quant à la place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique. Néanmoins, l'ensemble de ces éléments n'ont eu aucun impact sur la validité du critère 5 et plus particulièrement aucun impact sur le fait que le plan de développement soit jugé adapté ou non au regard de la situation. Il est important de notifier qu'au regard de l'AMM conditionnelle, la demande d'AP a été déposée afin de permettre aux patients de percevoir le médicament le temps que celui-ci arrive sur le marché au titre du droit commun, dans le sens où celui-ci devra attendre la réévaluation de la conditionnalité puis une négociation sur les nouvelles conclusions émises. Lors de la transcription du 30 mars 2022[78], la CT admet que le médicament a entièrement sa place dans l'AP, que cela a un bénéfice réel pour le patient et pour ainsi dire que la décision de conditionnalité ne remet pas en cause celle de l'AP et de son innovation pour le patient.

#### 2.2.7.3.5. LUMYKRAS (sotorasib)<sup>1</sup>[79, 80]

La spécialité sotorasib (LUMYKRAS<sup>®</sup>), commercialisée par AMGEN a obtenu un avis favorable pour sa demande d'AP2 (en date du 04/02/2022) le 28/04/2022 suite à l'obtention de son AMM le 06/01/2022. La procédure de droit commun finalisée le 15/06/2022 a octroyé un SMR faible conditionnel au regard d'une réévaluation dans 1 an sur la base des résultats de l'étude de phase III, et une ASMR V pour cette spécialité. Cette demande concerne l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. L'indication revendiquée par le laboratoire pour ces deux demandes d'accès au marché est une monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur. Le SMR conditionnel sera alors retiré à la levée des incertitudes initiales via des études post-AMM. Néanmoins une spécialité ayant une ASMR V verra son prix nécessairement inférieur à celui du comparateur le moins cher existant. La spécialité possède de nombreux comparateurs dont des chimiothérapies ainsi que des génériques pouvant alors poser problème pour la stratégie d'accès au marché d'un produit dit innovant au regard des prix faibles de ces comparateurs. Enfin, il sera possible pour cette spécialité de bénéficier d'un accès à la liste en sus, au regard du fait que certains de ses comparateurs tel que OPDIVO<sup>®</sup> sont inscrits sur cette liste, à la condition que lors de la réévaluation du SMR celui-ci soit considéré comme important[81].

Les éléments ayant amenés à l'octroi d'une ASMR V sont les suivants :

- La qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de LUMYKRAS<sup>®</sup>, fondée sur des données issues d'une étude de phase I/II non comparative ;
- Le caractère mal défini de la valeur pronostique et prédictive de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC ;
- L'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste est possible,

---

<sup>1</sup> Il est à noter que la transcription de l'évaluation au titre du droit commun de LUMYKRAS<sup>®</sup> n'est à ce jour toujours pas publiée.

- Le profil de tolérance, marqué par une incidence des évènements indésirables graves rapportée chez plus de la moitié des patients (55%) et celle des évènements indésirables de grades  $\geq 3$  chez près des deux tiers des patients (61%).

Il est à noter que sur les 4 critères ayant été soulevés par la CT lors de l'évaluation de droit commun, 3 avaient déjà été discutés dans l'évaluation de l'AP. En effet, dans le contexte de l'évaluation du critère d'innovation, l'étude basket de phase I/II non comparative avait amené à remettre en question l'évaluation de l'effet absolu ainsi que l'efficacité relative, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existait. La comparaison indirecte présente de plus de nombreuses limites méthodologiques ne permettant pas d'apporter un rationnel fiable. Enfin la valeur pronostique ou prédictive est mal définie pour la mutation KRAS G12C dans le CBNPC, malheureusement nous ne disposons pas des transcriptions des avis pour étayer ce propos.

La situation amène à reconsidérer les conclusions prises par la HAS au regard de la validité du critère 5 et de son plan de développement associé, mais aussi la présomption d'un bénéfice pour le patient. En effet, un dossier reposant sur une étude pivot méthodologiquement peu fiable, comme démontré dans l'avis de droit commun, n'aurait pu amener à la validation du critère 5. De plus, les données complémentaires de l'étude indirecte ne sont pas retenues par la CT. Il est possible de considérer l'importance du besoin thérapeutique dans cette indication, maladie grave avec un stade avancé, ayant alors pour conséquences une souplesse sur l'octroi du critère d'innovation afin de permettre l'accès au marché d'une spécialité potentiellement novatrice mais encore trop précoce afin de ne pas aggraver la perte de chance pour les patients.

#### 2.2.7.3.6. Synthèse

Considérant l'ensemble de ces spécialités ayant eu une évaluation au titre du droit commun divergente par rapport aux attentes relatives à un dossier bénéficiant d'un AP précédemment, il est possible de faire quelques observations :

- Un premier dossier présentant une ASMR V, RONAPREVE<sup>®</sup>, met en évidence l'absence de volonté du laboratoire d'inscrire son indication au titre du droit commun. Au regard du fait que les deux autres indications ayant aussi fait l'objet

d'un AP ont eu accès au droit commun avec une ASMR III et un SMR important, justifiant alors de l'innovation de la spécialité.

- Deux dossiers (IMCIVREE<sup>®</sup> et MINJUVI<sup>®</sup>) apportent un certain biais dans cette analyse. Pour IMCIVREE le laboratoire a eu écho de l'avis définitif de la CT pour sa demande au titre du droit commun, de l'ordre d'un SMR conditionnel et d'une ASMR V. Ainsi, afin de permettre l'accès du médicament pour les patients et d'avoir en complément un recueil d'information plus complet pour la future réévaluation au titre du droit commun, le laboratoire a alors soumis un dossier d'AP2 en sachant qu'ils y étaient éligibles. Pour MINJUVI<sup>®</sup>, la situation est similaire. Le laboratoire a eu son AMM conditionnelle et a directement déposé les deux demandes que ce soit AP et droit commun. Ainsi durant la procédure de négociation de prix mais aussi de réévaluation de l'AMM et du droit commun, la spécialité sera disponible pour les patients par l'intermédiaire de l'AP. Ceci permettra d'éviter une perte de chance pour ces patients.
- Au regard des observations, on observe que l'évaluation de l'AP est un peu plus souple pour certains dossiers (ABECMA<sup>®</sup> et LUMYKRAS<sup>®</sup>), plus particulièrement sur le critère de présomption d'innovation. En effet, lorsque l'indication concerne une ligne de traitement lointaine, voire une maladie avancée et/ou réfractaire aux traitements, le critère d'innovation est plus facilement admis de façon collégiale.

## 2.3. Discussions et perspectives

### 2.3.1. L'évolution de la procédure de recueil des données

La refonte des AP a eu un impact significatif sur le nouveau PUT-RD (cf. chapitre 1.3). La HAS a fixé des objectifs drastiques concernant ce point telle qu'une volonté d'obtenir un taux de données manquantes inférieur à 10% afin d'avoir des données exploitables lors de l'évaluation de droit commun[43].

Afin d'aider les industriels dans cette démarche et cette mise en place, les associations de patients sont forces de proposition. En effet, via leurs contributions pour les évaluations d'AP celles-ci font de nombreuses propositions dont la collecte via des questionnaires en ligne voire via des applications smartphone, ou bien même un appel téléphonique d'une infirmière[82].

Il est à noter que l'organisation et le financement du recueil des données est à la charge des industriels. Quant à la collecte en elle-même, c'est à l'établissement prescripteur de saisir l'information. Sur ce point, deux éléments se confrontent à certains freins :

- Le premier est qu'au jour actuel, peu d'éléments ont été donnés pour aider à la bonne mise en place et à l'organisation du recueil de données. Les laboratoires ont alors mis en place leurs propres modalités, plateformes électroniques ou formulaires de recueils manuscrits. Les plateformes de prescriptions se retrouvent alors avec des identifications et codes différents en fonction des plateformes des multiples produits sous accès précoce[46]. La réforme n'a à ce jour pas permis de fluidifier cet aspect, où une plateforme unique semblerait être la clef pour centraliser l'ensemble des informations[83]. Des solutions sont alors en bonnes voies, la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) a annoncé que pour la fin d'année 2022 une plateforme unique d'identification pour les professionnels de santé serait mise en place afin d'accéder à l'ensemble des plateformes mises en places par les laboratoires pour les PUT-RD[83]. Le ministère a officialisé ces solutions dans le bulletin officiel n°20 avec l'introduction de l'application Plage et du compte Pasrel[84]. Il est important de prendre une variable en considération, en effet une aire thérapeutique est plus représentée au niveau des accès précoces et de l'accès à l'innovation : l'oncologie. Les centres prescripteurs sont touchés par ce recueil de données encore complexe, mais les centres de lutte contre le cancer en souffrent bien plus de par l'affluence des spécialités ayant un accès précoce. Ainsi ces derniers se retrouvent face à une nouvelle tâche chronophage, un manque de personnel se fait alors ressentir, les obligeant à recruter des employés. Il en va de même pour les centres de plus petite taille, confronté au coût de la collecte de données qui ne pourraient alors pas proposer à leurs patients des médicaments sous accès précoce[46].
- Un second point est alors soulevé, celui du fait que c'est au laboratoire à qui revient la charge de financer l'ensemble de ce processus pour réaliser cette collecte. Ces derniers doivent indemniser les centres au regard d'un barème bien défini. Pour ce faire une convention doit être alors signée entre le

laboratoire et le centre pour prévoir les modalités de dédommagement de l'établissement. Le modèle de convention type a été introduit plus de 10 mois après l'entrée en vigueur de la réforme de l'accès précoce, par l'intermédiaire de l'arrêté du 15 avril 2022[85] publié le 23 avril 2022. Cet arrêté vient poser les grandes lignes de cette convention entre laboratoire et centre prescripteur. Il ajoute une nouvelle notion à ce recueil de données qui est le suivi des patients en fonction de la fréquence de visite, un premier dit « modéré » correspondant jusqu'à deux visites annuelles et un suivi « soutenu » avec trois visites ou plus. Ainsi après signature de la convention entre les deux parties, pour chaque médicament prescrit sous accès précoce, le forfait annuel par patient pour un suivi dit « modéré » est de l'ordre de 200€, et pour un suivi dit « soutenu » il passe alors à 500€. Il est intéressant de voir qu'au regard du taux de données manquantes le montant du dédommagement pourra être modulé (Tableau 5). Ainsi au regard du pourcentage de dédommagements le montant prévu va de 80€ à 625€ par patient par an. Ces versements se feront selon un bilan annuel au 31 décembre de chaque année. Chaque centre devra alors sous 6 semaines transmettre ses observations au laboratoire. Une facture sera transmise avant le 1<sup>er</sup> avril de l'année qui suit, qui imposera alors à l'industriel de la payer avant le 1<sup>er</sup> mai de cette même année[86].

Tableau 5 : Les barèmes de dédommagement versé au regard du taux de données manquantes

Taux de données manquantes	Taux de dédommagement versé
< 5%	125%
5% - 10%	100%
11% - 20%	90%
21% - 30%	80%
31% - 50%	60%
51% et plus	40%

Cependant il reste de nombreux doute sur l'application en tant que tel de ces conventions aussi bien par les industriels que par les centres hospitaliers :

*« Un mois après, les inquiétudes n'ont pas baissé chez les industriels comme les praticiens concernés, craignant notamment que les rémunérations perçues ne soient pas re-fléchées sur l'activité de collecte des données. Il aurait certes été plus simple d'avoir le choix et, pour ceux qui le faisaient déjà, de pouvoir*

*continuer à recourir à des prestataires avec lesquels ils ont l'habitude de travailler et qui connaissent à la fois le produit et les attentes. »[87]*

### 2.3.2. L'accès direct potentiel frein à l'accès précoce ?

L'accès direct, nouveau dispositif d'accès dérogatoire, a été présenté au travers du plan Innovation Santé 2030[88] lors de la 9<sup>ème</sup> édition du CSIS en 2021 tel que : « La mise en place d'un mécanisme d'accès immédiat au marché avec une ASMR 1 à 4 post-avis de la Haute autorité de santé, comparable au système allemand d'accès au marché, avec un test pendant 2 ans. ». L'article 62 de la LFSS pour 2022[89] vient confirmer ces promesses et prévoit la mise en place d'un nouveau dispositif qui vise à garantir immédiatement un remboursement de droit commun aux médicaments disposant d'une AMM et d'une reconnaissance d'une ASMR ainsi que d'un SMR (niveaux minimum définis par décret) par la CT. Ce dispositif est alors présenté comme un complément à l'accès précoce.

L'accès direct sera octroyé, pour une durée maximale d'un an, au regard de la validation de plusieurs conditions parmi lesquelles :

- La demande devra être déposée par l'exploitant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale au plus tard un mois après la publication de l'avis rendu par la HAS pour la demande d'inscription sur l'une des listes de médicaments pris en charge au titre du droit commun ;
- Le médicament appartient aux médicaments réservés à l'usage hospitalier, et remplit les critères pour être inscrite sur la liste en sus (demande déposée au regard de l'alinéa précédent) ;
- Le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par la spécialité dans la ou les indications considérées, appréciés par la HAS, devront être d'un certain niveau fixé par décret ;
- Le laboratoire devra s'engager à permettre d'assurer les continuités de traitement des patients initiés dans ce dispositif expérimental pendant un an à compter de l'arrêt de la prise en charge dans le cadre de ce dispositif.

Ce nouveau dispositif présenté comme tel a suscité de nombreux débats au sein du Sénat afin de considérer ce dispositif comme quelque chose de complémentaire au dispositif d'accès précoce. En ce sens, un amendement adopté par les députés

prévoyait d'imposer le dépôt d'une demande d'autorisation d'accès précoce préalable pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge au titre de l'accès direct (lorsque le médicament correspond aux critères d'éligibilité de l'accès précoce). Néanmoins, le Sénat est revenu sur cette décision « *Il ne convient d'exiger le dépôt d'une demande préalable d'accès précoce que dans le cas où les critères pourraient être remplis* ». [90]

Ainsi au regard des conditions, la crainte serait alors que les industriels renoncent au dispositif d'accès précoce, considéré comme lourd et contraignant avec l'exigence d'un recueil de donnée important, au profit de l'accès direct. Pour ce faire, si la spécialité entre dans les conditions d'un accès précoce, le laboratoire pourrait jouer sur le flou qu'il réside autour du nouveau critère de « traitement approprié » afin de considérer un comparateur cliniquement pertinent comme tel. Afin d'éviter ces situations de glissement, Olivier Véran, ancien ministre de la santé, a ajouté que des incitations financières pourraient également aider à bien aiguiller les dossiers. De plus la parution des décrets fixant le SMR et l'ASMR nécessaire à l'éligibilité d'un accès direct pourrait faire pencher la balance. Pour finir, au regard de l'absence d'informations quant aux remises qui seront appliquées sur l'accès direct et par la suite sur l'accès au droit commun, de nombreuses spéculations laissent à imaginer que celle-ci pourraient être plus contraignante pour l'industriel afin de ne diminuer l'attractivité de l'AP.

### 3. Conclusion

La procédure dérogatoire des ATU en place depuis 1992 a fait l'objet de nombreuses évolutions et discussions au fil des années aboutissant à la conclusion qu'une réforme était nécessaire. Celle-ci a alors suivi trois objectifs principaux : simplifier les procédures administratives, réduire les délais d'accès au traitement pour les patients et enfin approfondir les connaissances scientifiques d'une spécialité par un renforcement du recueil des données cliniques. Afin de satisfaire ces objectifs, une restructuration importante du processus dérogatoire d'accès au marché a été définie. Discuté lors du 8<sup>ème</sup> CSIS, puis repris à plusieurs reprises dans les discours du Président Emmanuel Macron (à l'usine de Segens et durant le 9<sup>ème</sup> CSIS), cette réforme est alors entrée en vigueur officiellement le 1<sup>er</sup> juillet 2021 en France. Un an après son application, la question se pose de savoir quel a été l'impact de cette réforme dans l'accès à l'innovation pour les patients.

Ainsi, l'objectif premier de cette recherche était de dresser un bilan sur la réforme de l'accès précoce. Pour ce faire une base de données exhaustive sur l'ensemble des dossiers d'AP évalués entre juillet 2021 et juillet 2022 a été réalisée. Au total, 67 dossiers ont été évalués pour 57 spécialités.

Le bilan met en avant des résultats relativement positifs concernant l'attractivité du dispositif. En effet, le nombre de dossiers déposés et évalués a dépassé les espérances, ayant notamment amené la HAS à devoir mettre en place des séances d'évaluations supplémentaires au cours de l'année. La quantité de ces dossiers était également plus importante que dans l'ancien dispositif (cf. chapitre 2.2.1), bien qu'une partie d'entre eux concernait des produits en transition.

Par ailleurs, nous observons que les associations de patients ont joué un rôle important dans cette nouvelle procédure dérogatoire. En effet, plus de 60% des dossiers d'AP ont fait l'objet d'au moins une contribution d'association de patients. De plus, entre juillet 2021 et décembre 2021 la HAS affirme avoir fait passer 10 contributions orales. La question de l'impact réel de ces contributions sur l'évaluation finale reste encore à définir, mais leur présence dans la procédure est de plus en plus importante.

Concernant les éléments de procédures, il apparaît que l'ensemble des contraintes réglementaires liées aux temps de traitement des dossiers ont été respectées en moyenne. A propos du délai de recevabilité des dossiers, il est difficile de donner une conclusion franche car la procédure réglementaire admet une augmentation du délai de 20 jours pour la soumission de données complémentaires pouvant être reconduite à chaque demande supplémentaire par l'autorité. Il est par ailleurs intéressant de constater qu'un dossier ayant nécessité un apport de documents additionnels aura de plus grandes probabilités d'être sujet à un avis défavorable concernant sa demande initiale d'AP.

A propos des aires thérapeutiques, on observe que plus de 40% des dossiers d'AP favorables ont concerné un produit indiqué dans le domaine de l'oncologie, ceci étant en lien avec les connaissances que nous avons sur ce domaine. En effet le besoin médical est important et est associé à une absence importante de traitements pour les patients. Cela concorde alors avec les préceptes d'accès à l'AP. L'infectiologie concerne plus de 10% des dossiers favorables à l'AP, expliqué par l'impact prépondérant du COVID-19 dans notre société depuis 3 ans et l'urgence sanitaire qui en découle.

Les refus ont été peu nombreux, moins de 20% des dossiers (16,7%). Les principaux motifs de refus ont été l'absence de traitement approprié (critère n°2) ainsi que l'impossibilité de différer le traitement (critère n°3) pour 82% des dossiers. Par la suite, le critère d'innovation (critère n°5) a été refusé pour 64% des dossiers ayant un avis défavorable. Un certain lien de causalité est observé entre le refus des critères n°2 & 3 et le refus du critère d'innovation. Il est à noter que la CT et le Collège ne sont pas toujours alignés sur leurs décisions et de nombreuses discordances ont été observées, qu'elles aient un impact positif ou négatif sur la décision. Au regard de ces discordances, la doctrine a évolué sur de nombreux points tels que la temporalité de progression de la maladie avec la prise en compte d'une évolution lente et irréversible de celle-ci amenant alors, en cas d'absence de traitement approprié, à ne pas pouvoir différer le traitement.

Enfin 32 dossiers d'AP ont été évalués au titre du droit commun dont 27 ayant eu un avis favorable pour l'AP. Il est intéressant de remarquer que les délais de traitements des dossiers ayant eu précédemment un AP sont identiques à ceux observés pour

l'ensemble des demandes d'inscription et d'extension d'indication [55]. Une grande majorité (88,9%) des dossiers ayant obtenu un avis favorable pour l'AP, obtiennent un SMR important. De plus, plus de la moitié de ces dossiers ont une ASMR III (59,3%) et plus des trois quarts obtiennent une ASMR I à IV (78%). Ces chiffres mettent en évidence le caractère innovant de ces médicaments au regard des traitements existants, que ce soit par leur impact dans la stratégie thérapeutique, leur quantité d'effet, leur qualité de la démonstration clinique ou bien encore par l'amélioration de la qualité de vie du patient. Concernant l'obtention des ASMR III, il est important de noter qu'on observe un triplement des octrois pour un dossier ayant eu un AP favorable (20% des dossiers relatifs à de nouveaux médicaments sans AP obtiennent une ASMR I à III en 2021[55]). Quelques dossiers montrent une certaine discordance entre l'avis favorable octroyé pour l'AP et l'évaluation au titre du droit commun (SMR insuffisant ou ASMR V). Ces événements ne sont pas en lien avec les préceptes de l'accès précoce. Néanmoins ils possèdent chacun une explication rationnelle associée à cette discordance. Un premier était relatif à l'absence de volonté du laboratoire d'inscrire son médicament dans l'une des 3 indications de son AP. Deux autres sont liés à une situation particulière où le laboratoire n'ayant pas d'AP pour la spécialité a eu écho des conclusions que ce soit du droit commun ou de l'AMM, et afin de palier à une perte de chance potentielle pour le patient par défaut d'accès au traitement rapidement, le laboratoire a déposé une demande d'AP. Enfin dans deux circonstances, au regard de l'indication thérapeutique avancée et/ou réfractaire aux traitements, le Collège a été indulgent dans ses conclusions amenant alors l'AP à être octroyé malgré une non éligibilité au regard de la doctrine, plus particulièrement sur le critère d'innovation.

Bien que ces résultats présentent un bilan positif de la réforme au regard de l'accès à l'innovation des médicaments pour les patients, il s'avère qu'elle remet en perspective la stratégie de *Market Access* des laboratoires. En effet, l'industriel s'engage très tôt dans le processus d'évaluation de sa spécialité comparativement à ce qui pouvait être fait pour les ATU qui étaient exemptes d'engagements. Effectivement, dès lors que le laboratoire publie des éléments relatifs à une étude de phase I ou II, il est tout à fait possible qu'une demande d'ACTP soit réalisée par un praticien afin d'inclure un patient n'ayant pas pu intégrer un essai clinique. Au regard de cette demande découle une cascade réglementaire associée à des engagements tels que la nécessité de déposer un dossier d'AP dans les 12 à 18 mois suivant l'ACTP, puis l'obligation de déposer un dossier d'AMM dans les 2 ans, ainsi que l'obligation de déposer un dossier de

remboursement 1 mois après l'obtention de l'AMM pour les AP2. Il est évident que l'objectif principal d'un industriel est dans un premier temps de permettre au patient d'accéder à un traitement mais il en convient qu'il est primordial que le laboratoire puisse obtenir un retour sur investissement pour une spécialité mise sur le marché. Les coûts associés à la mise en place d'un AP sont conséquents, tels que la main d'œuvre nécessaire à la réalisation du dossier d'AP, les coûts liés au PUT-RD (convention avec les centres de recueil et passage par une CRO) ainsi que les coûts nécessaires à la gestion d'un site de production rapide et efficace afin de mettre à disposition la spécialité au plus tôt (délai réglementaire de 2 mois[45]). En cas de l'octroi d'un avis négatif pour l'AP, le laboratoire doit mettre en place une continuité de traitement qui est pris en charge pendant 3 mois par l'Assurance Maladie puis pendant 9 mois par l'industriel. Enfin, un médicament ayant eu un AP mais pas l'accès au droit commun, se verra fixer un prix unilatéral par les autorités, associé à une procédure de débouclage, engrangeant potentiellement des pertes financières pour l'industriel. Pour ainsi dire, lorsque l'industriel se positionne sur la stratégie d'accès d'un médicament dit « précoce », il doit prendre en considération dans un premier temps la probabilité de succès d'accès au marché au titre du droit commun de son médicament afin d'être rentable. Le laboratoire doit donc avoir très tôt une visibilité sur les hypothèses de prix et de remboursement malgré de nombreuses inconnues telles que les résultats des essais cliniques en cours et à venir, ou bien l'arrivée d'un concurrent sur le marché. On parle alors d'un pari pour l'industriel au regard duquel les pertes peuvent être importantes.

## Bibliographie

- [1] Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM, <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments> (accessed 23 July 2022).
- [2] Commission de la Transparence. *Haute Autorité de Santé*, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence) (accessed 23 July 2022).
- [3] SMR (service médical rendu) - Ministère de la Santé et de la Prévention, <https://solidarites-sante.gouv.fr> (accessed 23 July 2022).
- [4] Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020; 29.
- [5] Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM), <https://solidarites-sante.gouv.fr> (accessed 17 August 2022).
- [6] Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) - Ministère de la Santé et de la Prévention, <https://solidarites-sante.gouv.fr> (accessed 23 July 2022).
- [7] LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 (1). 2013.
- [8] Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé. 2019.
- [9] ATU : Entre espoir et déception, [http://mediatheque.lecrips.net/doc\\_num.php?explnum\\_id=48911](http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=48911) (accessed 23 July 2022).
- [10] AURA 2022 - Les Autorisations Temporaires d'Utilisation : Législation Française, (accessed 23 July 2022).
- [11] Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.
- [12] Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, [https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569\\_mono.html](https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html) (accessed 29 June 2022).
- [13] de Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. *Rev Hist Pharm* 2004; 92: 47–54.
- [14] Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
- [15] LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et

statutaire (1). 1996.

[16] Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte – AURA,  
<http://referentiels-aristot.com/acces-a-linnovation-hors-serie/deux-types-datu/autorisation-temporaire-dutilisation-dite-de-cohorte/> (accessed 29 June 2022).

[17] Pour un accès rapide à l'innovation thérapeutique, toutes les demandes d'ATU nominatives peuvent être dématérialisées via l'application de l'ANSM e-Saturne - Communications - Ordre National des Pharmaciens,  
<https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites> (accessed 2 July 2022).

[18] e-saturne : demande d'ATU nominative - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,  
[https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/2](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/2) (accessed 29 June 2022).

[19] LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1). 2011.

[20] ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) - Ministère de la Santé et de la Prévention,  
<https://solidarites-sante.gouv.fr> (accessed 23 July 2022).

[21] Décret n° 98-578 du 9 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance,  
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000572411/> (accessed 29 June 2022).

[22] Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance,  
<https://www.legifrance.gouv.fr> (accessed 6 September 2022).

[23] Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil des données d'informations (ATUn),  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/08/b78f6abb13cc6c0334286243fd04f49e.pdf> (accessed 23 July 2022).

[24] ANSM - Bonnes pratiques de pharmacovigilance 2018,  
[https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier\\_2018.pdf](https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf) (accessed 30 July 2022).

[25] Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,  
[https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1) (accessed 23 July 2022).

- [26] OMÉDIT - Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et post-ATU, <https://omedit-hdf.arshdf.fr/prise-en-charge-des-produits-de-sante/atu-et-post-atu/> (accessed 23 July 2022).
- [27] Nationale A. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2017. *Assemblée nationale*, <https://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp> (accessed 23 July 2022).
- [28] Médicament en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou en post-ATU | Publication ATIH, <https://www.atih.sante.fr/medicament-en-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-ou-en-post-atu> (accessed 23 July 2022).
- [29] Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et post-ATU, <https://omedit-hdf.arshdf.fr/prise-en-charge-des-produits-de-sante/atu-et-post-atu/> (accessed 17 August 2022).
- [30] Article L162-16-5-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance, [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628312/2022-03-21](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628312/2022-03-21) (accessed 23 July 2022).
- [31] Note d'information interministerielle n° DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2021/73 du 26 mars 2021, [https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2021/04/2021\\_73.pdf](https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2021/04/2021_73.pdf) (accessed 23 July 2022).
- [32] 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), <https://www.gouvernement.fr> (accessed 27 July 2022).
- [33] France Relance - L'entreprise pharmaceutique Seqens à Villeneuve-la-Garenne est un exemple de relocalisation par l'innovation. *elysee.fr*, <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/08/28/france-relance-lentreprise-pharmaceutique-seqens-a-villeneuve-la-garenne-est-un-exemple-de-relocalisation-par-linnovation> (2020, accessed 17 August 2022).
- [34] Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle - Ministère de la Santé et de la Prévention, <https://solidarites-sante.gouv.fr> (accessed 26 July 2022).
- [35] Faire de la France la 1ère nation européenne innovante et souveraine en santé. *elysee.fr*, <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/06/29/faire-de-la-france-la-1ere-nation-europeenne-innovante-et-souveraine-en-sante> (2021, accessed 27 July 2022).
- [36] Refonder l'écosystème français et européen de l'innovation en santé, <http://www.senat.fr/rap/r20-708/r20-7084.html> (accessed 27 July 2022).

- [37] Plus simple et plus lisible, le nouveau dispositif d'accès précoce et compassionnel aux médicaments entre en vigueur,  
<https://www.leem.org/presse/plus-simple-et-plus-lisible-le-nouveau-dispositif-d-acces-precoce-et-compassionnel-aux> (accessed 27 July 2022).
- [38] Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021.
- [39] Infographie de la réforme de l'accès précoce,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces\\_precoces\\_-\\_infographie\\_de\\_la\\_reforme.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_infographie_de_la_reforme.pdf) (accessed 21 January 2022).
- [40] Actualité - Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un premier bilan positif et des principes d'évaluation affinés - ANSM,  
<https://ansm.sante.fr/actualites/autorisation-d-acces-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-devaluation-affines> (accessed 26 July 2022).
- [41] Accès Précoce (AP) et Accès Compassionnel (AC),  
<https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/acces-precoce-ap-et-acces-compassionnel-ac> (accessed 17 August 2022).
- [42] Section 7 ter : Cadres de prescription compassionnelle (Articles R5121-76-1 à R5121-76-11) - Légifrance,  
<https://www.legifrance.gouv.fr> (accessed 26 July 2022).
- [43] Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2022; 17.
- [44] LEEM. Accès précoce & compassionnel : Les guides pratiques du Leem.
- [45] Judith F. Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. 2021; 42.
- [46] L'accès précoce confronté aux difficultés du recueil de données en vie réelle,  
<https://www.ticpharma.com/story/1802/l-acces-precoce-confronte-aux-difficultes-du-recueil-de-donnees-en-vie-reelle.html> (accessed 11 July 2022).
- [47] Médicament: la collecte de données de vie réelle renforcée par la réforme de l'accès précoce,  
<https://www.ticpharma.com/story/1688/medicament-la-collecte-de-donnees-de-vie-reelle-renforcee-par-la-reforme-de-l-acces-precoce.html> (accessed 23 June 2022).
- [48] Guide pour les associations de patients et d'usagers : Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations de médicaments et dispositifs médicaux,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/contribution\\_asso\\_patients\\_guide\\_v3.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/contribution_asso_patients_guide_v3.pdf) (accessed 24 July 2022).
- [49] Guide pour les associations et groupes de patients et d'usagers en vue de leur

contribution aux évaluations. 2022; 18.

[50] Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ?

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/acces\\_precoces\\_-\\_support\\_webinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/acces_precoces_-_support_webinaire.pdf) (accessed 17 August 2022).

[51] Article L162-16-5-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance, [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033715562](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033715562) (accessed 4 September 2022).

[52] Article R163-52 - Code de la sécurité sociale - Légifrance, [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043758795](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043758795) (accessed 23 June 2022).

[53] Avis et décisions sur les médicaments. *Haute Autorité de Santé*, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments) (accessed 24 September 2022).

[54] Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un premier bilan positif et des principes d'évaluation affinés. *Haute Autorité de Santé*,

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3340090/fr/autorisation-d-acces-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-d-evaluation-affines](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340090/fr/autorisation-d-acces-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-d-evaluation-affines) (accessed 16 July 2022).

[55] Rapport d'activité de la commission de la transparence de l'année 2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/rapport\\_dactivite\\_2021\\_de\\_la\\_ct\\_2022-06-29\\_22-01-10\\_795.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/rapport_dactivite_2021_de_la_ct_2022-06-29_22-01-10_795.pdf) (accessed 16 July 2022).

[56] LEEM. Observatoire de l'Accès précoce n°1.

[57] ANSM - Rapport d'Activité 2018, <https://ansm.dialogues.fr/> (accessed 20 July 2022).

[58] ANSM - Rapport d'Activité 2019, <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/19/rapport2019-4.pdf> (accessed 20 July 2022).

[59] ANSM - Rapport d'Activité 2020, <https://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/#page=10> (accessed 20 July 2022).

[60] Bilan économique édition 2018, <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD.pdf> (accessed 2 August 2022).

[61] Bilan économique édition 2019, [https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019\\_6.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019_6.pdf) (accessed 2 August 2022).

[62] Vaxelaire S. Bilan économique édition 2020. 2020; 102.

[63] Bilan économique édition 2021,

<https://www.leem.org/sites/default/files/2021-10/BilanEco2021.pdf> (accessed 2 August 2022).

[64] DISPOSITIONS TRANSITOIRES bascule et procédure associée en fonction du dispositif dans lequel se trouve la spécialité au 1er juillet 2021, [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/aap-aac\\_dispositions\\_transitoiresv300621\\_v2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/aap-aac_dispositions_transitoiresv300621_v2.pdf) (accessed 20 July 2022).

[65] HAS - Avis de CT LAGEVRIO 06/12/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/ctap37\\_lagevrio\\_aap\\_avisdef.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/ctap37_lagevrio_aap_avisdef.pdf) (accessed 6 September 2022).

[66] Décision du collège de la HAS LAGEVRIO 09/12/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dc\\_2021\\_0313\\_refus\\_dap\\_lagevrio\\_cd\\_20211209\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dc_2021_0313_refus_dap_lagevrio_cd_20211209_vd.pdf) (accessed 6 September 2022).

[67] HAS - Avis de CT AP2 FORXIGA 13/10/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/forxiga\\_avis\\_ap\\_aut\\_post\\_amm\\_ctap11.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/forxiga_avis_ap_aut_post_amm_ctap11.pdf) (accessed 6 September 2022).

[68] HAS - Avis de CT RONAPREVE 18/05/2022, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19465\\_RONAPREVE\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19465.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19465_RONAPREVE_PIC_INS_AvisDef_CT19465.pdf) (accessed 6 September 2022).

[69] HAS - Avis de CT AP1 RONAPREVE 03/08/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/ctap01\\_ronapreve\\_aap\\_preexp\\_pic.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/ctap01_ronapreve_aap_preexp_pic.pdf) (accessed 6 September 2022).

[70] Avis de l'ANSM AP1 RONAPREVE 16/07/2021, <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/08/06/aap-ronapreve-avis-conforme-ansm-20210730-2.pdf> (accessed 6 September 2022).

[71] HAS - Transcription RONAPREVE droit commun du 18/05/2022, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/ronapreve\\_18052022\\_transcription\\_ct19465.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/ronapreve_18052022_transcription_ct19465.pdf) (accessed 4 October 2022).

[72] HAS - Avis de CT ABECMA 15/12/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358\\_ABECMA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19358.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf) (accessed 6 September 2022).

[73] HAS - Avis de CT AP2 ABECMA 02/12/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/abecma\\_ap14\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/abecma_ap14_decision_et_avis_ct.pdf) (accessed 6 September 2022).

[74] HAS - Avis de CT IMCIVREE 13/10/2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19269\\_IMCIVREE\\_PIC\\_INS\\_Avis\\_def\\_CT19269.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19269_IMCIVREE_PIC_INS_Avis_def_CT19269.pdf) (accessed 6 September 2022).

- [75] HAS - Avis de CT AP2 IMCIVREE 19/01/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/imcivree\\_20220119\\_decision\\_college\\_2022.0026\\_et\\_avisdef\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/imcivree_20220119_decision_college_2022.0026_et_avisdef_ct.pdf) (accessed 6 September 2022).
- [76] HAS - Avis de CT MINJUVI 30/03/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi\\_30032022\\_avis\\_ct19553.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf) (accessed 6 September 2022).
- [77] HAS - Avis de CT AP2 MINJUVI 27/01/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/ctap25\\_minjuvi\\_decision\\_college\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/ctap25_minjuvi_decision_college_et_avis_ct.pdf) (accessed 6 September 2022).
- [78] HAS - Transcription MINJUVI droit commun du 30/03/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi\\_30032022\\_transcription\\_ct19553.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_transcription_ct19553.pdf) (accessed 4 October 2022).
- [79] HAS - Avis de CT LUMYKRAS 15/06/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740\\_LUMYKRAS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19740.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf) (accessed 6 September 2022).
- [80] HAS - Avis de CT AP2 LUMYKRAS 28/04/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/lumykras\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/lumykras_decision_et_avis_ct.pdf) (accessed 6 September 2022).
- [81] Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus - Ministère de la Santé et de la Prévention,  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la> (accessed 8 October 2022).
- [82] HAS - Transcription AP1 CAPMATINIB le 06/07/2022,  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/capmatinib\\_06072022\\_transcription\\_ctap82.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/capmatinib_06072022_transcription_ctap82.pdf) (accessed 7 September 2022).
- [83] Wiezbicki J. Recueil des données : un démarrage poussif. *Pharmaceutiques* 2022; 34.
- [84] Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2022/20 du 30 septembre 2022. 2022; 77.
- [85] Arrêté du 15 avril 2022 relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du code de la santé publique - Légifrance,  
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045638878> (accessed 11 July 2022).
- [86] APMnews - Accès précoce et compassionnel : la grille des coûts du recueil de données publiée au Journal officiel,

<https://www.apmnews.com/freestory/184146/381689/acces-precoce-et-compassionnel-la-grille-des-couts-du-recueil-de-donnees-publiee-au-journal-officiel> (accessed 11 July 2022).

[87] Nextep. Accès précoce : une réussite ? 2022; 3.

[88] Innovation santé 2030,

[https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante\\_innov30\\_a4\\_07\\_vdefdp.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf) (accessed 19 August 2022).

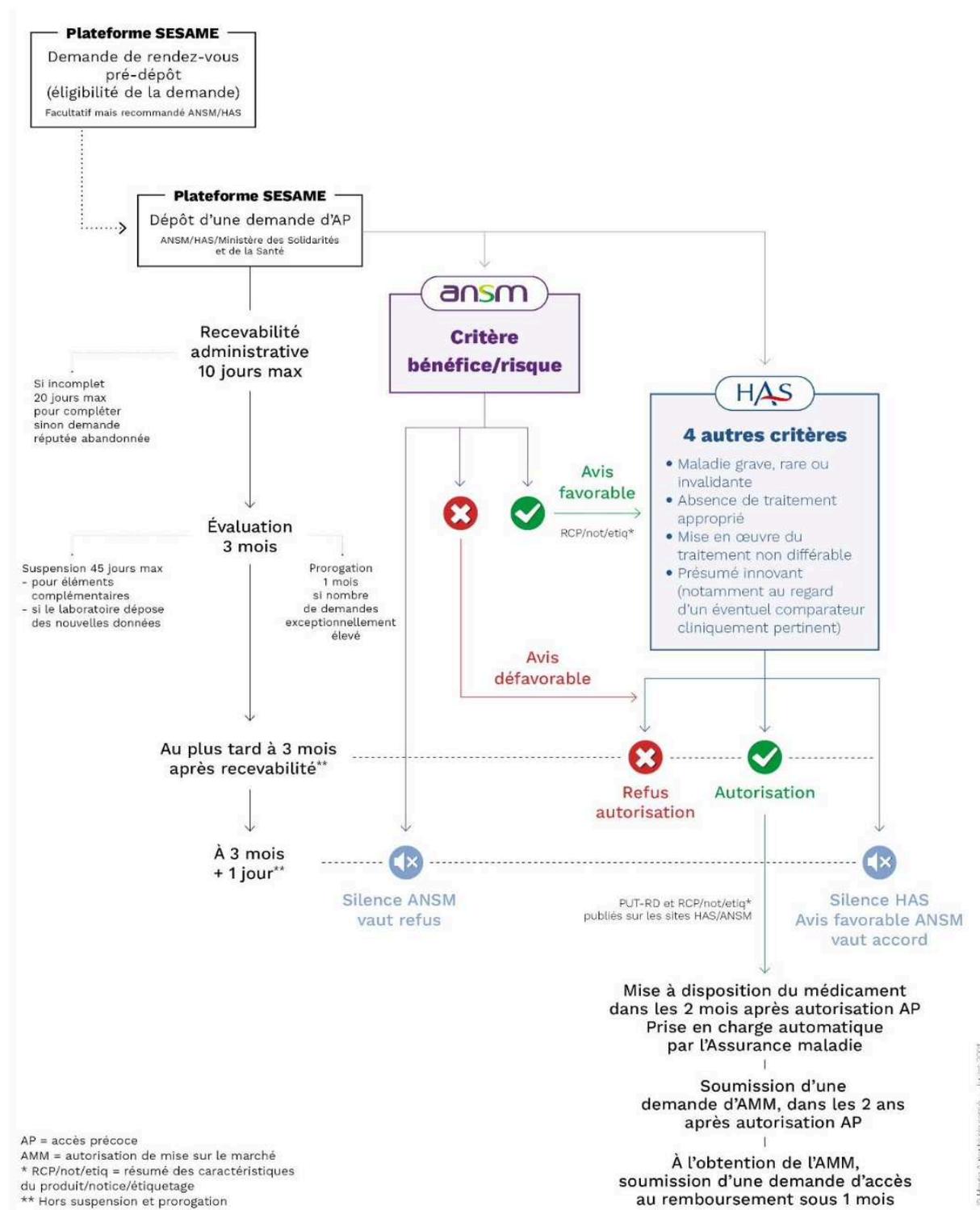
[89] LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1). 2021.

[90] Le Sénat adopte une disposition pour accélérer l'accès aux traitements innovants. *Public Senat*,

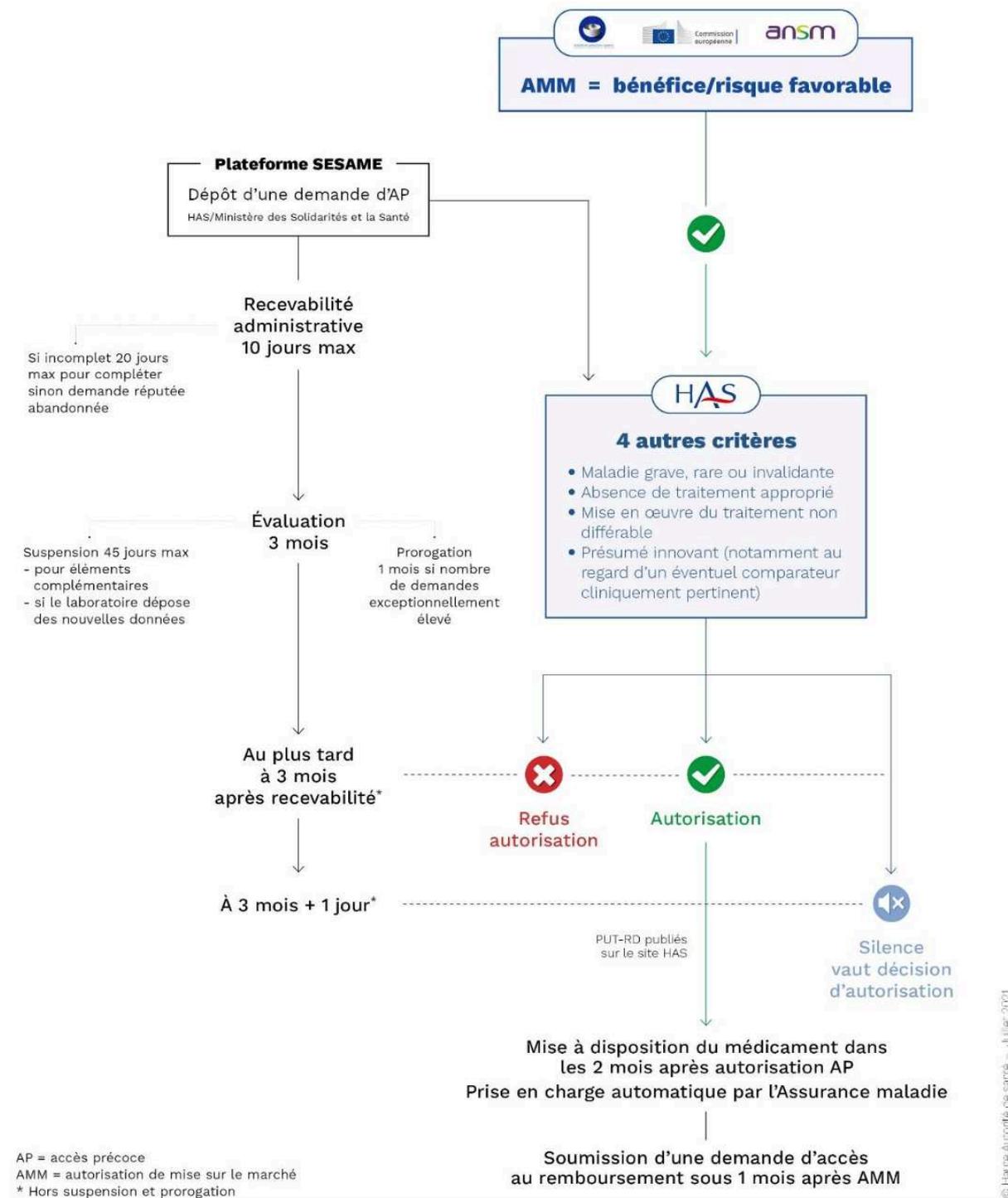
<https://www.publicsenat.fr/article/parlementaire/budget-de-la-securite-sociale-le-senat-adopte-une-disposition-pour-accelerer-l> (2021, accessed 23 June 2022).

# Annexes

## Annexe 1 : Mécanisme d'accès précoce pré-AMM



Source : HAS - Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires[45]



Source : HAS - Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires[45]

Pour la partie CAHT comprise entre	Taux de remise applicable
0€ et 1 000 000,00€	0%
1 000 000,01€ et 2 000 000,00€	20%
2 000 000,01€ et 5 000 000€	60%
Au-delà de 5 000 000€	70%

*Annexe 4 : Les barèmes de remises d'un médicament sous Accès Très Précoce*

<b>Pour la partie CAHT comprise entre</b>	<b>Taux de remise applicable</b>
0€ et 1 000 000,00€	10%
1 000 000,01€ et 5 000 000,00€	25%
5 000 000,01€ et 20 000 000,00€	35%
20 000 000,01 et 50 000 000,00€	50%
50 000 000,01€ et 100 000 000€	60%
Au-delà de 100 000 000€	70%

*Annexe 5 : Les barèmes de remises d'un médicament sous Prescription Compassionnelle*

<b>Pour la partie CAHT comprise entre</b>	<b>Taux de remise applicable</b>
0€ et 1 000 000,00€	0%
1 000 000,01€ et 2 000 000,00€	10%
2 000 000,01€ et 5 000 000,00€	20%
5 000 000,01 et 10 000 000,00€	40%
10 000 000,01€ et 20 000 000€	60%
Au-delà de 20 000 000€	80%

Annexe 6 : Présentation de la base de données partie informations générales

Informations générales								
Nom du Médicament	Laboratoire	Date de dépôt de la demande par le laboratoire	Date de recevabilité du dossier par les autorités	Demande d'éléments supplémentaires pour le dossier	Type de demande	Ex ATUc	Aire Thérapeutique	Indication
<a href="#">ADTRALZA</a> (tralokinumab)	LeoPharma	26/08/2021	16/09/2021	Oui	AP post-AMM	Oui	Dermatologie	Traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles
<a href="#">RINVOQ</a> (upadacitinib)	Abbvie	16/09/2021	21/10/2021	Oui	AP post-AMM	Oui	Dermatologie	Traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles
<a href="#">ABECMA</a> (idecabtanene vicleucel)	Celgene	06/09/2021	16/09/2021	Non	AP post-AMM	Non	Oncologie	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement

Annexe 7 : Présentation de la base de données partie critères d'éligibilité

Nom du Médicament	Critères d'éligibilité				
	Critère 1 : Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	Critère 2 : Il n'existe pas traitement approprié	Critère 3 : Mise en œuvre du traitement ne peut être différée	Critère 4 : Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	Critère 5 : Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent
<a href="#">ADTRALZA</a> (tralokinumab)	Non éligible pour la CT Eligible pour le collège de la HAS (maladie invalidante)	Non éligible pour la CT - existence de traitements appropriés Eligible pour le collège de la HAS	Non éligible pour la CT Eligible pour le collège de la HAS	N/A	Non éligible (plan de développement non adapté)
<a href="#">RINVOQ</a> (upadacitinib)	Eligible (maladie grave, rare et invalidante)	Eligible	Eligible	N/A	Eligible
<a href="#">ABECMA</a> (idecabtagene vicleuceel)	Eligible (maladie grave, rare et invalidante)	Eligible	Eligible	N/A	Eligible

Annexe 8 : Présentation de la base de données partie décision AP, contribution d'association de patients et AMM

Nom du Médicament	Recommandation et décision AP				Durée AP	Associations patient	AMM		
	Date Avis CT (AP)	Recommandation CT (AP)	Date décision Collège HAS (AP)	Décision Collège HAS (AP)		Contribution Patient	Octroi d'une AMM	Date d'AMM	Indication indentique à l'AP octroyé
<a href="#">ADTRALZA</a> (tralokinumab)	22/09/2021	Avis défavorable	10/11/2021	Défavorable	-	Oui			
<a href="#">RINVOQ</a> (upadacitinib)	17/11/2021	Avis favorable	25/11/2021	Favorable	12 mois	Oui			
<a href="#">ABECMA</a> (idecabtagene vicleuceel)	03/11/2021	Avis favorable	02/12/2021	Favorable	12 mois	Oui			

Annexe 9 : Présentation de la base de données partie avis de CT de droit commun PUT-RD et délais

Avis CT final										
Nom du Médicament	Date Avis CT (final)	ASMR	SMR	Commentaires	Statut de l'indication de DC au regard de l'AP	PUT-RD disponible	Recueil	Nom de l'entreprise	Delai dépôt - recevabilité	Delai dépôt - décision du collège
<a href="#">ADTRALZA</a> <small>(tralokinumab)</small>	<a href="#">27/10/2021</a>	V	Important	Voir analyse détaillée DC : demande plus large mais seul l'indication de l'AP a été validée au remboursement	Identique	Non	NA	NA	21	76
<a href="#">RINVOG</a> <small>(upadacitinib)</small>	<a href="#">25/11/2022</a>	IV	Important (indication restreinte)	Voir analyse détaillée	Identique	Oui	Laboratoire	Abbvie	35	70
<a href="#">ABECMA</a> <small>(idecabtagene vicleucel)</small>	<a href="#">15/12/2021</a>	V	Important	-	Identique	Oui	CRO	Aixial	10	87

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Nom :** DURIEZ

**Prénom :** Lucas

**Titre de la thèse :** La procédure d'accès précoce, un an après la réforme de juillet 2021, quels impacts sur l'accès à l'innovation du médicament en France ?

**Mots-clés :** Accès au médicament, Accès précoce, Réforme, Innovation, Médicament, Commission de la transparence, HAS

---

**Résumé :** Avant la mise sur le marché du médicament, celui-ci doit suivre un parcours administratif et réglementaire, long et fastidieux, permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) attestant de son efficacité et sa sécurité. Afin de réduire les délais et la complexité de mise sur le marché des spécialités, une procédure dérogatoire annexe a vu le jour en 1992 : les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Au fil des années, ce système s'est complexifié et est devenu moins attractif pour l'ensemble des parties prenantes. C'est dans ce contexte qu'est né le nouveau dispositif d'accès précoce et compassionnel, déployé le 1<sup>er</sup> juillet 2021 suite à la publication des décrets d'applications de l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021. Ce nouveau système a pour ambition de raccourcir les délais et simplifier l'accès des produits innovants à des patients étant en impasse thérapeutique. La présente thèse fait un état des lieux de l'ensemble des dossiers d'accès précoce ayant fait l'objet d'une décision par le Collège de la Haute Autorité de Santé entre juillet 2021 et juillet 2022. Il est constaté qu'un nombre de dossiers plus important a été traité par les autorités de santé, associé à un pourcentage élevé d'avis favorable octroyés tout en respectant les contraintes réglementaires fixées. Les premières évaluations au titre du droit commun de ces AP montrent de plus un octroi d'ASMR III bien supérieur à ce que l'on observe pour les médicaments n'ayant pas bénéficié préalablement du statut « d'accès précoce ».

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme PERROY Anne-Catherine, Professeur de Droit et économie pharmaceutique à Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M COTTARD Kevin, Market Access manager chez Novartis à Paris

**Assesseur(s) :** Mme LEHMANN Hélène, Maître de conférences des universités en Droit et économie pharmaceutiques à Lille