

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

**Soutenu publiquement le  
Par M DING Kévin**

---

**Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments en France,  
accès précoce et compassionnel :  
solutions d'accès anticipé pour la prise en charge des patients en France  
- intérêts et limites**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Pr. SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse** : Pr. SERGHERAERT Éric, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur** : Madame LEHMANN Hélène, Maître de Conférences des Universités-HDR, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur** : Madame DUMONT Christine, Praticien hospitalier, Pharmacie hospitalière, CH de Valenciennes

**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  
 Premier Vice-président  
 Vice-présidente Formation  
 Vice-président Recherche  
 Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
 Vice-président Ressources humaines  
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
 Etienne PEYRAT  
 Christel BEAUCOURT  
 Olivier COLOT  
 Kathleen O'CONNOR  
 Jérôme FONCEL  
 Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
 Premier Vice-Doyen  
 Vice-Doyen Recherche  
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
 Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
 Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
 Vice-Doyenne Vie de Campus  
 Vice-Doyen International et Communication  
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
 Guillaume PENEL  
 Éric BOULANGER  
 Damien CUNY  
 Sébastien D'HARANCY  
 Hervé HUBERT  
 Caroline LANIER  
 Thomas MORGENROTH  
 Claire PINÇON  
 Vincent SOBANSKI  
 Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
 Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
 Assesseur aux Ressources et Personnels  
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
 Assesseur à la Vie de la Faculté  
 Responsable des Services  
 Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
 Benjamin BERTIN  
 Stéphanie DELBAERE  
 Anne GARAT  
 Emmanuelle LIPKA  
 Cyrille PORTA  
 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.	COURTECUISSÉ	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.	SERGHERAERT	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.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

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	BARTHELEMY	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	DEMARQUILLY	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	HANNOTHIAUX	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.	MORGENROTH	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	Haï 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

*A mon jury,*

Au **Professeur Éric Sergheraert**, pour avoir accepté la présidence et la direction de cette thèse d'exercice. Je vous suis reconnaissant pour vos enseignements, mais également pour votre bienveillance et vos nombreux conseils durant toutes mes années d'études à la faculté.

A **Madame Hélène Lehmann**, pour votre intérêt et pour avoir accepté la participation à mon jury. Je vous remercie également d'avoir partagé votre pédagogie lors des modules réglementaires, juridiques et d'Histoire de la pharmacie dont j'ai pu bénéficier durant mon cursus.

A **Madame Christine Dumont**, pour avoir accepté la participation à mon jury et pour avoir apporté votre expertise en tant que praticien hospitalier sur ce sujet passionnant des accès précoces et compassionnels.

*A Mes amis et mes proches,*

**Mes amis et camarades de promotion**, pour tous ces moments partagés.

**A Marine**, pour ton soutien et de partager ta vie avec moi.

**A Papa, Maman**, parce que je vous dois tout.

## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	Autorisation d'Accès Précoce
<b>AAP1</b>	Autorisation d'accès précoce pré-AMM
<b>AAP2</b>	Autorisation d'accès précoce post-AMM
<b>AFCROs</b>	Association française des CROs
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATUc</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
<b>ATUn</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
<b>BNDMR</b>	Banque Nationale de Données Maladies Rares
<b>CEESP</b>	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
<b>CEPS</b>	Comité Economique des Produits de Santé
<b>CFTR</b>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<b>Cnam</b>	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
<b>CNIL</b>	Commission nationale de l'informatique et des libertés
<b>CT</b>	Commission de la Transparence
<b>EC</b>	Décision européenne / European Decision
<b>EFPIA</b>	Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>F/F</b>	Mutation F508del/F508del (homozygote)
<b>F/Gating</b>	Mutation F508del/Gating
<b>F/MF</b>	Mutation F508del/Mutation à fonction minimale
<b>F/RF</b>	Mutation F508del/Mutation à fonction résiduelle
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>LEEM</b>	Les Entreprises du Médicaments
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIE</b>	Note d'Intérêt Economique
<b>PUT-RD</b>	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Récolte des Données
<b>QALY</b>	Quality Adjusted Life Years
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu

# Table des matières

Introduction.....	14
I) L'accès au marché français et ses accès dérogatoires .....	15
a) L'autorisation de mise sur le marché .....	15
b) Evaluation des technologies de santé et négociation du prix.....	16
c) Délais d'accès au marché.....	21
d) Les accès dérogatoires.....	25
e) Limites identifiées du dispositif d'accès dérogatoire initial.....	28
II) Réforme de l'accès dérogatoire .....	32
a) Simplification des procédures .....	32
b) Accélérer les délais d'accès au traitement .....	36
c) Le recueil de données en conditions réelles d'utilisation. ....	36
d) Soutenabilité financière : remises et majorations.....	38
III) Etats des lieux de la réforme .....	42
Méthodologie.....	42
a.1) Résultats : Accès précoce.....	43
a.2) Résultats : Accès et Cadre de prescription compassionnel .....	51
b) Discussion .....	53
IV) Exemples d'accès dérogatoires octroyés .....	59
a) KAFTRIO en association avec KALYDECO.....	59
Accès précoce de KAFTRIO en association avec KALYDECO (50).....	59
Cadre de prescription compassionnel de KAFTRIO en association avec KALYDECO (56) .....	65
b) PAXLOVID (nirmatrelvir / ritonavir).....	68
Conclusion.....	72
Annexe 1 : Extraction des décisions rendues pour les AAP1 .....	74
Annexe 2 : Extraction des décisions rendues pour les AAP2.....	78
Annexe 3 : Extraction des décisions rendues pour les AAC.....	84
Annexe 4 : Extraction des décisions rendues pour les CPC.....	96
Bibliographie.....	98

## Table des figures

Figure 1 : Les dispositifs d'accès dérogatoires .....	32
Figure 2 : Décisions rendues pour les accès précoces .....	44
Figure 3 : Reconnaissance des critères d'éligibilité .....	44
Figure 4 : Répartition des décisions AP selon l'aire thérapeutique .....	45
Figure 5 : Répartition des décisions pour les demandes pré-AMM .....	46
Figure 6 : Répartition des décisions pour les demandes post-AMM.....	46
Figure 7 : Indications approuvées en oncologie et oncohématologie .....	47
Figure 8 : SMR évaluées pour les AP2.....	48
Figure 9 : ASMR évaluées pour les AP2 .....	48
Figure 10 : Nombre d'aires thérapeutiques approuvées en accès compassionnel...	51
Figure 11 : Extension d'indication pédiatrique 6-11 ans - chronologie de l'accès au marché.....	61

## Introduction

L'accès au marché des médicaments en France est soumis à un cadre très réglementé. Constitué de plusieurs étapes, ce processus a pour objectif de garantir au mieux le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du traitement. Les produits de santé remboursables étant pris en charge par le système de soin français, les industriels et acteurs de l'innovation sont également tenus de démontrer la pertinence et l'efficacité des nouveaux traitements dans la prise en charge actuelle.

Cet environnement innovant présente de ce fait des délais de mise à disposition non négligeables au vu des étapes d'accès au marché, potentiellement préjudiciables pour les patients (1).

En France, un procédé dérogatoire existe depuis 1994 afin de raccourcir les délais d'accès pour les traitements prometteurs. Anciennement nommé « ATU » (autorisation temporaire d'utilisation), l'accès précoce et compassionnel a été mis en place à la suite de sa réforme en juillet 2021.

L'objectif de cette thèse d'exercice est de présenter les points principaux de cette réforme et de dresser un état des lieux des médicaments mis en accès grâce à ce nouveau dispositif.

Nous introduirons dans un premier temps les principes généraux de l'accès au marché français et l'intérêt d'un accès dérogatoire dans notre pays.

Nous exposerons ensuite les points principaux de cette réforme avec un état des lieux des différentes décisions octroyées depuis maintenant 18 mois.

Enfin, nous illustrerons ce dispositif avec l'exemple de deux traitements ayant bénéficié de l'accès précoce et compassionnel.

## **I) L'accès au marché français et ses accès dérogatoires**

Nous aborderons tout d'abord dans cette partie l'accès au marché français et ses accès dérogatoires.

Après avoir rappelé dans un premier temps la notion d'autorisation de mise sur le marché (a), nous présenterons les étapes d'évaluation des technologies de santé et de négociation du prix (b) françaises.

Nous identifierons ensuite les délais nécessaires et inhérents à ces différentes étapes (c).

Enfin, nous présenterons le système d'autorisation dérogatoire avec ses différentes évolutions (d) ainsi que ses limites identifiées (e).

### **a) L'autorisation de mise sur le marché**

Préalablement à la commercialisation de toutes spécialités pharmaceutiques sur le territoire français, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) représente un prérequis obligatoire (2–4). La procédure d'AMM permet d'apprécier la balance bénéfice-risque d'un médicament en développement (fondée sur les données disponibles fournies par le demandeur à un instant donné), garantissant au mieux le profil satisfaisant de qualité, sécurité et d'efficacité du traitement.

*« La délivrance d'une AMM est fondée sur l'examen de la balance bénéfice/risque du produit, et plus précisément sur l'examen de(s) :*

- 1. la démonstration de son efficacité au regard :*
  - a. des indications visées, c'est-à-dire la (ou les) maladie(s) ciblées par le médicament ;*
  - b. du profil des patients auxquels il est destiné ;*
  - c. de la posologie recommandée (dose, durée de traitement) ;*
- 2. effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis au moment des essais non cliniques et cliniques ;*
- 3. la qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament (substance active et produit fini) ainsi que la qualité des procédés de fabrication. » (4) (ANSM ; Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments)*

L'AMM est également indispensable avant une demande d'inscription au remboursement pour une prise en charge par l'Assurance Maladie (ouvrant la prescription par les professionnels de santé). Elle constitue donc un premier « jalon » crucial.

Quatre procédures de délivrance d'AMM sont possibles. Elle peut être délivrée au niveau européen dans le cadre des procédures centralisées par l'Agence européenne du médicament (EMA). Cette procédure centralisée est obligatoire pour certains médicaments (4) ; c'est le cas pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancers, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares.

L'AMM peut être également délivrée dans le cadre des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle par l'autorité compétente d'un Etat membre, à savoir l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) pour la France.

Enfin, une AMM peut être délivrée via la procédure nationale par l'ANSM si la commercialisation n'est envisagée qu'en France seulement. L'AMM ou l'enregistrement sont délivrés pour une durée initiale de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou l'Agence européenne du médicament décide, pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

## **b) Evaluation des technologies de santé et négociation du prix**

En France, les médicaments remboursables étant pris en charge par l'Assurance Maladie, une étape supplémentaire et obligatoire d'évaluation est nécessaire pour l'inscription sur une ou plusieurs listes de remboursement (5,6). Cette évaluation a pour but d'établir la pertinence d'un nouveau traitement dans la prise en charge actuelle notamment vis-à-vis des traitements déjà préexistants.

Une fois l'AMM octroyée, la Haute Autorité de santé (HAS) (autorité administrative indépendante, autonome financièrement et sans tutelle ministérielle) assure via la Commission de la Transparence (CT) l'évaluation clinique (7), et dans certains cas (8)

l'évaluation médico-économique via la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).

La CT donne un avis au ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge du médicament évalué. Cet avis est illustré notamment par deux critères, le Service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médicale rendu (ASMR) (9).

L'évaluation du service médical rendu (SMR) détermine l'accès et le taux de remboursement de l'innovation considérée.

Pour évaluer le SMR, la gravité de la pathologie indiquée et les données du médicament (l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres traitements disponibles et l'intérêt en santé publique) sont considérées. En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR sont définis :

- SMR majeur ou important (remboursement à 65%) ;
- SMR modéré (35%) ;
- SMR faible (15%) ;
- SMR insuffisant (SMRi), un service médical rendu insuffisant peut justifier d'une non prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et voir son niveau modifié, notamment lorsque de nouvelles données sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

L'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament en comparaison avec les traitements disponibles dans une pathologie considérée. La détermination de l'ASMR se base sur différents critères, avec la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, la qualité de vie et la tolérance, au regard de la robustesse de la démonstration. Le rationnel clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, ainsi que le besoin médical sont également pris en compte.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I (majeure) ; correspondant aux innovations de « *bouleversement thérapeutique* », avec une démonstration avec « *un haut niveau de preuve de supériorité* ». Extrêmement rare, en 2021, seul un médicament<sup>1</sup> a été évalué avec une ASMR I ;
- ASMR II (importante) ;
- ASMR III (modérée) ;

Octroyées en général pour des médicaments ayant « *démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou de tolérance.* » (7)

- ASMR IV (mineure) ; correspondant à un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant « *il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la quantité de vie ou de la tolérance.* » (7)
- ASMR V (inexistante) ou « absence de progrès thérapeutique ». L'absence de progrès thérapeutique est illustrée par une démonstration basée sur une étude de non-infériorité, une incertitude liée à la qualité de la démonstration, la quantité d'effet ou la pertinence du choix du comparateur. Une ASMR V est également systématiquement octroyée pour un médicament générique, un biosimilaire ou venant en tant que complément de gamme.

L'ASMR définira le principal cadre de la négociation du prix pour le médicament remboursable.

Pour certaines indications, un dossier d'évaluation médico-économique doit être déposé par l'industriel (10,11) conjointement au dépôt du dossier de Transparence à la HAS. L'évaluation économique est requise et obligatoire dans le cas d'une revendication de l'amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I), importante (ASMR II) ou modérée (ASMR III).

---

<sup>1</sup> NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y (extension d'indication dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe A, C, W et Y chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois).

Elle peut être requise également pour un médicament susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix (lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit toutes indications confondues est supérieur ou égal à 20 millions d'euros, la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation).

Dans le cas d'un chiffre d'affaires annuel supérieur à 50 millions d'euros, la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation, une analyse d'impact budgétaire doit également être produite.

Cette évaluation est confiée à la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et vise à éclairer les décisions de fixation du prix des innovations, avec un avis rendant compte de l'impact économique de celles-ci, avant qu'elles n'accèdent au marché. On parle à ce propos de recherche de l'efficience.

L'avis d'efficience produit par la CEESP consiste en une analyse comparative, entre différentes options thérapeutiques pertinentes, du rapport « Coût par résultat » entre les coûts engagés et les bénéfices attendus, exprimés de manière la plus optimale en année de vie gagnée en pleine santé « QALYs » (12,13). Cette analyse se fonde sur les données produites par l'industriel et sur les principes méthodologiques pour l'évaluation économique définis par la CEESP (12).

Dans le cas d'une analyse d'impact budgétaire, l'étude mesure la différence de coûts entre l'introduction ou non d'un médicament dans la prise en charge. On calcule ainsi le différentiel de coût entre le « monde ou scénario » avec le médicament expérimental soustrait du « monde ou scénario » sans le médicament expérimental. Cette analyse permet ainsi d'estimer le surcoût ou les économies estimées sur un horizon temporel déterminé, l'intérêt étant d'établir une prévision financière.

Dans son avis économique, la CEESP évalue la conformité méthodologique de l'analyse coût-résultat proposée en accord avec ses recommandations. Elle émet notamment des réserves concernant les choix structuraux et hypothèses adoptés par l'industriel.

Ces réserves se hiérarchisent en trois niveaux (12) :

- Réserve mineure : élément non conforme aux recommandations mais avec un impact négligeable ou limité sur le résultat,
- Réserve importante : élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui peut être justifié, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est important,
- Réserve majeure : élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui invalide le résultat présenté.

Dans la conclusion de l'avis, la CEESP considère le résultat de l'évaluation médico-économique présentée, par exemple d'une sous-estimation éventuelle du résultat, ou décrit le degré d'incertitude imputable. Bien que la CEESP ne se prononce pas explicitement sur une limite supérieure en termes de coûts/résultats comme il est pratiqué par exemple au Royaume-Uni par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), nous notons récemment une appréciation quantitative du niveau de résultat proposé (14). Enfin, la CEESP émet des recommandations sur les données complémentaires à collecter pour lever d'éventuelles incertitudes à la réévaluation du traitement.

Dès réception des avis définitifs de l'avis de Transparence (et le cas échéant de l'avis économique), l'industriel dépose la Note d'Intérêt Economique (NIE) au Comité Economique des produits de santé (CEPS) permettant l'initiation des négociations du prix. Le CEPS est un organisme interministériel chargé de la fixation des prix des médicaments. Les principes généraux de la négociation sont convenus dans l'accord cadre (15) (dernier en date du 5 mars 2021) signé entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM).

Le prix déterminé prend en compte l'ASMR évalué, mais également le prix fixé pour les traitements existants choisis comme comparateurs, ainsi que les prix pratiqués à l'étranger pour l'innovation considérée (16).

De manière général, pour une spécialité avec une ASMR de I à III, le prix facial hors taxe dans une indication ne peut être inférieur au prix le plus bas pratiqué sur l'un des quatre marchés européens comparables (Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne).

Le prix facial d'une spécialité avec une ASMR IV peut également revendiquer un prix facial non inférieur aux quatre comparateurs européens dans certaines situations (un comparateur bénéficiant d'une ASMR I à III, une analyse médico-économique dominante sans incertitude et réserve majeure, un besoin de santé publique et médical non ou partiellement couvert au regard d'un nombre insuffisant de comparateurs, un antibiotique à base d'une nouvelle substance active, un médicament orphelin ou une nouvelle spécialité associée dans une combo-thérapie).

En cas de non-éligibilité, le prix facial d'un médicament avec une indication à ASMR IV est fixé par rapport aux comparateurs médicamenteux (une amélioration du service médical rendu mineur entraîne généralement un prix facial identique à celui du comparateur retenu par les deux parties).

Une fois le prix négocié et signé par les deux parties, la décision finale et l'officialisation de la commercialisation est octroyée par le ministre de la Santé avec la publication au Journal Officiel (JO).

Ces différentes étapes composent donc l'accès au marché des médicaments en France, de l'autorisation de mise sur le marché à l'officialisation du remboursement. Nous verrons dans la partie ci-dessous les différents délais associés.

### **c) Délais d'accès au marché**

L'accès au marché français est comparé à un « saut de haies », avec plusieurs étapes obligatoires à franchir. Ces différentes étapes présentent des durées non négligeables pour le patient.

La première étape est l'obtention d'AMM. L'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament prend jusqu'à 210 jours "actifs" (17,18). Il s'agit du temps passé par les experts de l'EMA à évaluer les données fournies par le demandeur. Il est interrompu par un ou deux "clock-stops" au cours desquels le demandeur prépare les réponses aux questions posées par le CHMP. Le premier arrêt dure généralement 3 à 6 mois et le second 1 à 2 mois. Globalement, l'évaluation d'un nouveau médicament dure environ un an.

Plusieurs sources se prononcent ensuite sur les délais nécessaires à l'évaluation avec la négociation du prix.

L'EFPIA (19) (Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques), à travers l'étude « Patients W.A.I.T Indicator » de 2021, décrit un délai moyen entre une autorisation de mise sur le marché centralisée à l'inscription sur une liste de remboursement au Journal Officiel, de 497 jours en moyenne pour la France sur la période 2017-2020 (délai entre l'AMM et l'inscription sur une liste de remboursement). Le délai moyen européen étant de 511 jours.

Si les délais d'accès au marché ont globalement été réduits dans tous les pays de l'Union européenne, y compris dans l'Hexagone (la même analyse effectuée sur la période 2016-2019 faisait état de délais d'accès en France de 527 jours), la France demeure au 16ème rang européen.

Ce délai moyen est calculé sur 105 spécialités médicamenteuses ayant obtenu l'inscription au remboursement en France.

*Ce temps n'est pas à comparer strictement au délai de 180 jours édicté par l'Union européenne, lequel ne prend en compte que le nombre de jours nécessaires aux autorités nationales pour évaluer les médicaments (1).*

Le rapport d'activité du CEPS documente également les délais d'inscription au remboursement. En 2020, le délai moyen de traitement des demandes de première inscription en ville ayant abouti à une publication au JO serait de 190 jours en moyenne pour les médicaments non génériques (en baisse de 39 jours par rapport à 2019) (16). Ce délai moyen de 190 jours est à décomposer en plusieurs délais intermédiaires. Tout d'abord un délai d'évaluation à la CT qui serait de 48 jours (du dépôt du dossier de transparence à la transmission de l'avis de la CT au Comité économique), un délai moyen de 28 jours pour l'instruction (de la réception de l'avis de la CT à la première séance du Comité), de 33 jours pour la négociation (de la première séance à la dernière séance du Comité consacrée à un dossier), ensuite de 24 jours pour la signature de la convention entre les deux parties, et enfin de 60 jours pour la parution du JO (de la signature de l'avenant conventionnel à la publication au Journal Officiel).

Les délais revendiqués par le Comité peuvent interpeller si on les compare avec ceux documentés par l'EFPIA (190 jours versus 497 jours). Nous pouvons émettre différentes hypothèses pour l'interprétation des résultats décrits par le CEPS. En effet, le délai de 190 jours peut faire référence au nombre de jours nécessaires pour l'évaluation et non du temps écoulé à proprement parler.

Par ailleurs, la Commission de la Transparence dans son rapport d'activité de 2021, établit un délai moyen de traitement des demandes (d'inscription et d'extensions d'indication) de 98,6 jours (20). La CEESP quant à elle décrit un délai de 110 jours pour l'instruction des demandes d'inscription (13 dossiers), et de 166 jours pour les demandes d'extension d'indication (11 dossiers). Nous notons par ailleurs un décalage possible<sup>2</sup> de la réception des avis économiques, plus tardifs que les avis de transparence, de 1 à 2 mois en moyenne, retardant potentiellement le début des négociations de prix (21).

Compte tenu de la pression sur les dépenses publiques et du coût croissant des traitements innovants, les exigences se renforcent en termes d'évaluation des technologies de santé. En contrepartie, l'Etat s'est engagé à ce que ces évaluations puissent être rendues dans des délais suffisamment rapides (dans le cadre du contrat de filière signé le 5 juillet 2013 avec la filière Industries et technologies de santé), et à « *améliorer la prévisibilité et la rapidité des procédures publiques d'évaluation des produits de santé* ». La Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988, (directive transparence), fixe des exigences de respect des délais spécifiques pour la prise de décision : 90 jours pour la fixation des prix, 90 jours pour le remboursement ou 180 jours pour les décisions combinées. Ceci se traduit, en France, par les délais suivants, selon que le médicament soit inscrit en ville (décisions concernant l'inscription remboursement et le prix : 180 jours) ou à l'hôpital (décision concernant l'inscription au remboursement uniquement : 90 jours) (22).

Les délais présentés précédemment à chaque étape de l'accès au marché sont potentiellement conséquents et dépassent en moyenne les délais réglementaires. Ces délais sont également associés à une incertitude d'entrée sur le marché (par exemple

---

<sup>2</sup> Pour les avis CEESP 2016—2018 publiés : 12/24 où l'avis CEESP était postérieur à l'avis CT (délai = 60 jours en moyennes) et 12/24 où l'avis CEESP était antérieur à l'avis CT (délai moyen = 38 jours).

la négociation de prix). Nous verrons que la France a su se doter d'un système dérogatoire pour une prise en charge anticipée des traitements prometteurs.

#### d) Les accès dérogatoires

Nous avons vu précédemment les "grandes étapes" d'accès pour un médicament, un processus donc de mise à disposition très encadré mais aux délais parfois importants.

La France dispose d'un système dérogatoire permettant un accès anticipé des médicaments avec un intérêt thérapeutique présumé. Ce dispositif, aujourd'hui nommé l'accès précoce et compassionnel a connu différentes réformes et évolutions avant d'aboutir au système actuel (23).

Initialement<sup>3</sup> prévu pour assurer un accès dérogatoire pour les nouveaux médicaments anti-VIH, le dispositif d'Autorisations temporaires d'utilisation « ATU » a été mis en place en 1994.

Deux années plus tard<sup>4</sup>, la loi viendra introduire la distinction entre ATU dite de cohorte (ATUc) et ATU dite nominative (ATUn), ainsi que la notion de protocole d'utilisation thérapeutique permettant une surveillance des traitements sous ATU.

1. Les ATU de cohorte sont délivrées pour un groupe de patients définis. Elles sont délivrées à la demande d'un industriel en contrepartie de l'engagement d'un dépôt d'une demande d'AMM,  
*« L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, et que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé ».*
2. Les ATU nominatives sont délivrées pour un patient nommément désigné, elles sont délivrées à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur  
*« ces médicaments sont prescrits à des malades nommément désignés et, le cas échéant, importés dans ce but, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumés en l'état des*

---

<sup>3</sup> Décret d'application de la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992

<sup>4</sup> Décret d'application n°98-578 de la loi n°96-452 du 28 mai 1996

*connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice réel ».*

A l'origine, les ATU étaient accordées pour une durée déterminée qui ne pouvait pas dépasser un an mais celles-ci pouvaient être renouvelées. Une ATU arrive à son terme après l'obtention de l'AMM.

Par la suite, la réflexion autour de la pérennisation et l'élargissement des patients ayant bénéficié d'une ATU viendra compléter le dispositif en place.

3. Lorsqu'un médicament faisant l'objet d'une ATU obtient une AMM, l'ANSM fixe normalement la date de fin de l'ATU de cohorte ou nominative.

En 2013<sup>5</sup>, le dispositif post-ATU complète la réglementation en vigueur, permettant une pérennisation de ce système même après l'obtention de l'AMM. Compte tenu du délai d'accès au marché potentiellement non négligeable, il permet donc de prolonger la poursuite du traitement le temps du processus d'évaluation et d'inscription sur une liste de remboursement. L'intérêt du dispositif post-ATU est non seulement la poursuite de traitement pour les patients, mais donne également la possibilité à des nouvelles inclusions dans l'ATU même après l'obtention de l'AMM. Les nouvelles initiations sont possibles pour les ATU de cohorte sous certaines conditions, à savoir :

- Si l'indication de l'ATUc et de l'AMM sont concordantes ;

Ou, si les indications ne sont pas superposables :

- D'absence d'alternative thérapeutique, si l'indication de l'ATUc est plus restreinte que l'indication de l'AMM ;
- D'une évaluation d'extension AMM en cours, si l'indication de l'ATUc est plus élargie que l'indication de l'AMM initialement approuvée.

A noter que les initiations « post-ATU » ne sont pas possibles pour les ATU nominatives.

En 2018<sup>6</sup>, un nouvel amendement a permis une meilleure flexibilité d'accès. En effet, l'ATU est initialement prévu pour des médicaments sans AMM, l'obtention d'une ATU en extension d'indication en cours de développement n'était donc pas possible. Afin

---

<sup>5</sup> Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014

<sup>6</sup> Loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019

d'étendre l'accès à des traitements avec des indications multiples (intéressant notamment en oncologie), deux dispositifs supplémentaires sont alors entrés en vigueur pour les médicaments disposant d'une AMM préalable :

4. l'ATU d'extension d'indication, pour les médicaments disposant d'une AMM pour au moins une de ses indications<sup>7</sup> ;
5. l'accès direct post-ATU, pour les médicaments disposant d'une AMM mais n'ayant pas bénéficié ou sollicité une demande d' ATU antérieurement.
  
6. En 2011<sup>8</sup>, la réglementation introduit la possibilité d'encadrer des utilisations hors AMM par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France. Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont à distinguer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), car les spécialités pharmaceutiques concernées bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication thérapeutique et sont donc déjà commercialisées en France (24).

L'ATU, considérée comme un réel atout d'attractivité pour la France, a ainsi permis d'inclure dans ses programmes de nombreux patients (25). Pour les ATU<sub>n</sub>, de 2017 à 2020, entre 217 et 266 médicaments ont été mis à disposition, avec 15 987 à 23 347 patients inclus chaque année. Concernant les ATU<sub>c</sub>, entre 8 et 20 nouveaux médicaments ont été mis à disposition de 2017 à 2020, avec 3 766 à 8 250 patients inclus chaque année.

Comme décrit par l'EFPIA, le délai moyen d'accès en 2020 est de 497 jours (de l'octroi d'une AMM centralisée à l'inscription au remboursement). Si l'on considère le médicament comme disponible dès l'octroi de l'ATU ce délai retomberait à 240 jours (19), réduisant de ce fait la durée d'attente pour les patients de manière non négligeable.

La Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam), dans son rapport « *La qualité du système de santé et maîtriser les dépenses* (Propositions de l'Assurance Maladie pour

---

<sup>7</sup> L'ANSM considère que le dispositif adopté fin 2018 a permis un accès précoce dans des situations d'absence d'alternative satisfaisante en oncologie. Ainsi, dix-sept ATU de cohorte d'extension ont été autorisées en 2020, en plus des 20 ATU<sub>c</sub> octroyées avant l'AMM.

<sup>8</sup> Loi Bertrand du 29 décembre 2011

2023) », décrit quant à elle pour son échantillon étudié<sup>9</sup> un délai réduit à 169 jours (26), classant ainsi la France par rapport aux trois pays comparateurs de l'étude, devant l'Italie et l'Espagne mais derrière l'Allemagne.

Dans le domaine de l'oncologie, Jacquet et al (27), sur une période de treize années (2007 à 2019), font état pour près de 70% des traitements ayant bénéficié d'une ATU, d'un accès plus rapide de 203 jours en moyenne par rapport au FDA approval (avis favorable de l'agence américaine sur la balance bénéfice-risque) et de 428 jours en moyenne par rapport à l'EC decision<sup>10</sup> (à noter que ces délais comparent les dates de délivrance d'AMM américaines et européennes, ne prenant pas en compte la phase d'évaluation ni de négociation de prix).

Si l'on prend donc comme date d'accès l'obtention d'une ATU, ce système dérogatoire réduirait ainsi considérablement les délais de mis à disposition des traitements pour les patients français.

Ce système dérogatoire initial d'ATU et son évolution a donc permis de répondre à différentes problématiques de santé. Cependant, le dispositif ATUc, ATUn et RTU présentent des limites que nous allons détailler maintenant.

### **e) Limites identifiées du dispositif d'accès dérogatoire initial**

#### **Accès à long terme dans le droit commun**

La procédure d'accès au droit commun des médicaments ayant bénéficié d'une ATU est plus élevée, comme décrit à la fois par l'EFPIA et la Cnam (à savoir l'inscription

---

<sup>9</sup> « L'objectif de l'étude est de comparer pour une liste de 12 produits, les délais d'accès au patient en France et dans d'autres pays européens (Allemagne, Espagne, Italie) en tenant compte de l'existence de dispositifs d'accès précoce et de leur mode de financement le cas échéant (public ou privé). Le choix s'est porté sur des médicaments ayant un coût de traitement élevé et/ou une population bénéficiaire large, couvrant des différentes aires thérapeutiques et modes d'administration (usage hospitalier ou en officine) afin de rendre compte des différentes spécificités ayant un impact sur leurs délais d'accès » (26).

<sup>10</sup> « 25 des 36 médicaments (69,4 %) qui ont bénéficié d'une ATU ont été mis à disposition plus rapidement, en moyenne 203 jours (IC95% ; [76-330]) avant le FDA approval et en moyenne 428 jours (IC95% ; [272-583]) avant l'approbation de l'EMA (EC decision) » (27).

sur l'une des listes remboursables suite à l'évaluation et négociation du prix). La Cnam décrit 865 jours en moyenne d'évaluation et de négociation de prix pour les 12 médicaments choisis de l'échantillon (26). L'EFPIA décrit des délais « plus longs » sans quantifier une durée. Pour l'année 2020, le CEPS décrit quant à lui également un délai d'évaluation et de négociation plus important pour les médicaments ayant bénéficié du dispositif ATU/post-ATU, avec une durée de 414 jours en moyenne (comparé à 190 jours de délai cité précédemment pour les primo-inscriptions en 2020) (16). Ces délais illustrent très bien la compression de la phase propre de l'ATU au profit de la période post-ATU.

### **Appréciation des médicaments sous ATU**

La majorité des médicaments disponibles dans le cadre d'ATU ne constituent pas toujours des ruptures d'innovation si l'on considère ultérieurement, leur évaluation à la Commission de la Transparence.

Le rapport de septembre 2017 à la commission des comptes de la sécurité sociale indique à cet égard que si « *cette évaluation confirme le plus souvent l'efficacité globale des traitements* », « *leur performance par rapport aux alternatives thérapeutiques, lorsqu'elles existent, n'est pas toujours avérée* ». En effet, 58% des produits admis en ATU depuis 2013 ont obtenu une ASMR IV (mineure) et 14% une ASMR V (une absence d'amélioration), 77 % un SMR important, 7 % un SMR modéré, 2 % un SMR faible et 5 % un SMR insuffisant ne justifiant pas de ce fait leur inscription au remboursement.

De plus, dans le rapport d'information (sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé) demandé par le Sénat, les interlocuteurs entendus se sont accordés à considérer comme insuffisant le suivi des données d'utilisation, de sécurité et d'efficacité au stade de l'ATU. Malgré les obligations imputables aux professionnels de santé et les laboratoires, le suivi des patients traités dans le cadre des ATU (de cohorte ou nominatives) reste « *lacunaire ou de médiocre qualité* » (28).

### **Coût du dispositif**

Concernant la soutenabilité financière, la Cnam décrit sur ses chiffres de 2014 à 2016 une évolution importante des dépenses au titre des dispositifs d'ATU et de post-ATU, s'élevant à près d'1 milliard d'euros par an. Les traitements indiqués dans le virus de l'hépatite C représentaient la majorité des dépenses, puis ont été remplacés par les

anti-PD1 en oncologie. En 2014, les dépenses s'élevaient à 982 millions d'euros (90% consacrés à l'hépatite C), en 2015 à 673 millions d'euros (12% consacré aux anti-PD1 et 35% consacré à l'hépatite C), et en 2016 à 997 millions d'euros (31% consacré aux anti-PD1).

### **Un mécanisme de régulation financière devenu complexe**

Les modalités de régulation financière étaient jugées peu lisibles et complexes par différents acteurs. Le rationnel d'un seuil de 10 000 euros par patient par an (pour un traitement à plus de 30 millions de chiffres d'affaires annuel), était questionnable, et peu « *adapté pour les nouvelles thérapies anticancéreuses* », avec une crainte de dévaluer les futures innovations (*Unicancer*) (28)

Également, le calcul des remises en sortie de dispositif, basé sur le prix net sur le prévisionnel de trois années de commercialisation, rendait peu prévisible les compensations financières à reverser et difficilement absorbable pour les entreprises de taille plus réduite.

### **Délai d'évaluation d'une demande d'ATU**

Enfin, le délai d'évaluation d'une ATU, n'est pas clairement documenté. Pour l'octroi d'une ATUc il serait en moyenne de 4 à 6 mois (21).

L'accès au marché français se compose de plusieurs étapes réglementaires. L'autorisation de mise sur le marché permet de garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament. Puis, l'évaluation clinique, accompagnée de l'évaluation médico-économique le cas échéant, a ensuite pour objectif d'apprécier la pertinence d'un nouveau traitement dans la prise en charge et de fixer un premier cadre pour le remboursement et la négociation du prix.

Ces étapes essentielles, peuvent toutefois retarder la mise à disposition de certains traitements au vu des délais engendrés.

Le dispositif d'ATU a représenté un atout considérable en France pour permettre une prise en charge anticipée de traitements prometteurs. Ce système dérogatoire a connu de nombreuses modifications au fil des années afin de s'adapter au besoin exprimé, que ce soit par les professionnels de santé, les patients ou les industriels.

Des limites persistent et sont souvent soulevées, avec par exemple la soutenabilité financière ou la pertinence de l'octroi, motivant ainsi une refonte de ce système.

Les objectifs et axes principaux de la réforme seront présentés dans la partie suivante.

## II) Réforme de l'accès dérogatoire

(29,29–34)

A la lumière des problématiques identifiées pour le système dérogatoire français en vigueur depuis les années 1990, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 a redéfini les dispositifs d'accès précoce. Nous aborderons dans cette partie les grands axes de cette réforme, qui a pour objectifs :

- La simplification des procédures (a),
- L'accélération des accès au traitement (b),
- Le recueil de données en conditions réelles d'utilisation (c),
- L'amélioration de la soutenabilité financière du dispositif (d).

### a) Simplification des procédures

Nous avons vu précédemment que pas moins de six dispositifs d'accès dérogatoire co-existaient, chacun ayant des critères d'éligibilité et de prise en charge spécifiques. La réforme du 1<sup>er</sup> juillet 2021 vient ainsi supprimer les ATU et RTU au profit de deux dispositifs, mettant ainsi en place :

- l'accès précoce pour les médicaments innovants en développement,
- et l'accès compassionnel quand le développement n'est pas envisagé.

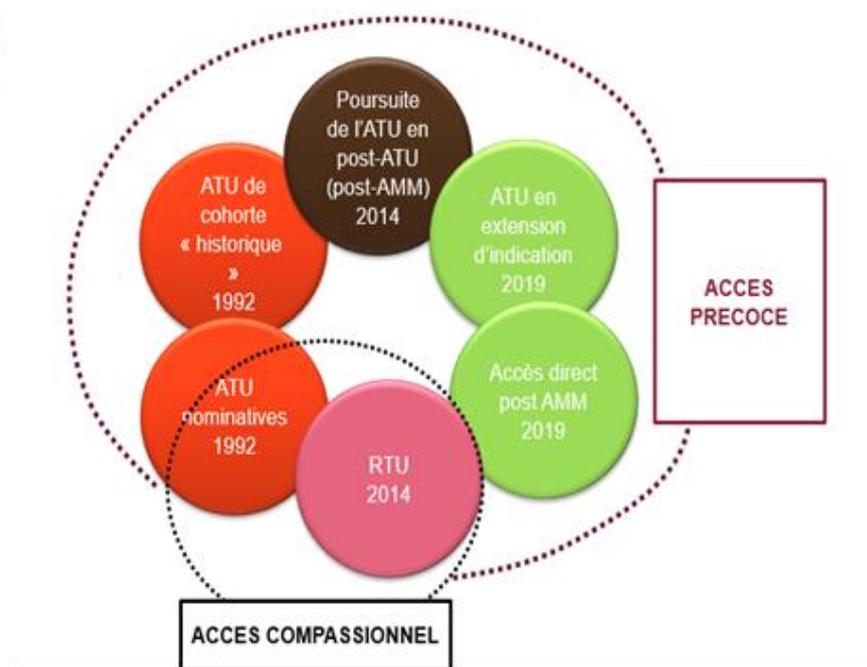


Figure 1 : Les dispositifs d'accès dérogatoires

L'accès précoce (AP) intègre<sup>11</sup>,

- l'accès précoce pré-AMM « AP1 »;
- l'accès précoce post-AMM « AP2 ».

La HAS est désormais avec la réforme, chargée de l'évaluation des demandes d'autorisation des accès précoces, sur avis conforme de l'ANSM pour les demandes pré-AMM.

Pour être éligible à une autorisation d'accès précoce, la HAS émet quatre critères d'évaluation, clarifiant les attentes de la CT :

- Une maladie grave, rare ou invalidante,
- L'absence de traitement approprié,
- L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement,
- Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

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

Le critère de « *maladie grave, rare ou invalidante* » s'apprécie au regard du contexte médical sur la base de la description des symptômes et des atteintes d'organes, du taux de mortalité, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. Le risque élevé d'évoluer vers une forme grave ou invalidante sera également pris en compte. La prévalence et l'incidence de la maladie permettent d'étayer sa rareté.

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

Un traitement approprié s'identifie comme une alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse, recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation. On entend par alternative thérapeutique recommandée d'une stratégie disposant d'une autorisation de mise sur le marché, ou si hors AMM de données cliniques suffisantes justifiant son utilisation. Un traitement approprié doit être également accessible en pratique courante en France (pas de défaut d'approvisionnement), pris en charge par la solidarité nationale et qui

---

<sup>11</sup> Remplace les ATU de cohorte mais également d'extension d'indication et l'accès direct post-AMM.

présente un intérêt similaire par rapport au médicament faisant l'objet de l'accès précoce.

L'existence d'un traitement approprié dans la stratégie thérapeutique constitue un critère de refus de l'accès précoce à un médicament. L'absence de traitement approprié vise à s'assurer qu'aucune option thérapeutique satisfaisante par rapport au médicament candidat à l'accès précoce n'est disponible pour le patient, en pratique courante.

### **L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement**

La possibilité ou non de différer la mise en œuvre du traitement, sans présenter un risque grave pour la santé du patient, qu'il soit immédiat ou secondaire à une évolution lente et irréversible de la maladie, repose notamment sur l'existence ou non d'un traitement approprié.

### **Caractère présumé innovant**

Enfin, un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes<sup>12</sup> :

- être une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel<sup>13</sup> aux patients dans la prise en charge,
- disposer d'un plan de développement adapté et présenter des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, et
- combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

L'accès compassionnel (AC) intègre (34,35) :

- les autorisations d'accès compassionnel « AAC » (ex-autorisation temporaire d'utilisation nominative),
- les cadres de prescription compassionnelle « CPC » (ex-recommandation temporaire d'utilisation).

---

<sup>12</sup> Définition actualisée et complétée en mai 2022 dans la Doctrine de la Commission de la Transparence

<sup>13</sup> Quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau 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 dispositif d'accès compassionnel permet à titre dérogatoire d'utiliser des médicaments sans AMM en France ou bien dans une indication particulière en France pour traiter des maladies graves ou rares, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié, que le patient ne peut être inclus dans un essai clinique et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ANSM octroie une autorisation d'accès compassionnel, sur demande d'un médecin prescripteur, pour un médicament qui ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales.

Le directeur général de l'ANSM peut également prendre l'initiative de l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle, ou engager cette procédure à la demande du ministre chargé de la santé ou par le ministre chargé de la sécurité sociale.

L'accès compassionnel remplace les ATUn et les RTU pour des médicaments pour lesquels les industriels n'envisagent pas de démarches en vue d'une AMM en France, alors qu'ils répondent à un besoin thérapeutique :

- les ATUn deviennent des autorisations d'accès compassionnel (AAC) ; demandé pour un médicament non autorisé et non disponible en France par un prescripteur hospitalier pour un patient nommément désigné sous réserve que l'ANSM soit en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour une maladie grave, rare ou invalidant. Les laboratoires pharmaceutiques qui mettent à disposition un nouveau médicament en cours de développement dans le cadre de l'accès compassionnel doivent s'engager à déposer une demande d'accès précoce dans les 12 mois suivant la première autorisation (18 mois pour les maladies rares).
- les RTU deviennent des cadres de prescription compassionnelle (CPC) ; il s'agit de l'encadrement d'une pratique, à l'initiative de l'ANSM, en vue de sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France, disposant d'une AMM dans d'autres indications, lorsqu'il fait l'objet d'une prescription hors AMM bien établie sur le territoire français.

Le dispositif d'accès à ces médicaments est ainsi maintenu et leur prise en charge par l'Assurance Maladie est garantie de façon automatique.

Une dérogation à l'accès compassionnel a été prévue, de façon à permettre un accès nominatif à des médicaments en développement. Il est prévu que l'ANSM puisse octroyer une autorisation d'accès compassionnel à un stade très précoce. Cette dérogation répond aux situations où un essai clinique est en cours, mais qu'un patient ne puisse attendre l'octroi d'un accès précoce. Il s'agit ici de l'accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce ».

### **b) Accélérer les délais d'accès au traitement**

Un délai réglementaire est désormais opposable pour l'évaluation des demandes d'accès précoce. La HAS possède ainsi un délai de 3 mois pour rendre sa décision. L'entreprise s'engage par la suite à mettre le produit à disposition dans les 2 mois suivant l'octroi de l'autorisation.

Plus récemment, l'article 30<sup>14</sup> de la LFSS 2023, a prévu une accélération de la procédure d'accès précoce pré-AMM (AP1) lorsque le Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH) s'est positionné de manière favorable.

Il prévoit que, dans les cas où le médicament concerné ne dispose pas encore d'une AMM dans l'indication considérée mais a en revanche reçu un avis favorable du CMUH, l'accès précoce puisse être autorisé par la HAS sans avis préalable de l'ANSM, et le PUT-RD établi par la HAS seule, sans intervention nécessaire de l'ANSM (36,37).

### **c) Le recueil de données en conditions réelles d'utilisation.**

Jugée jusque-là comme insuffisante, la réforme de l'autorisation d'accès précoce impose au laboratoire, la soumission d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), validé (parfois modifié) par la HAS, ou l'ANSM le cas échéant. Dans le cadre de l'évaluation de droit commun, les données du PUT-RD seront attendues. Il conviendra à l'industriel de déposer les informations relatives à l'AAP ainsi que l'ensemble des données disponibles. Le PUT-RD permet de recueillir

---

<sup>14</sup> Modifiant l'article L. 5121-12 du code de la santé publique

des données en vie réelle chez les patients bénéficiant d'un médicament en autorisation d'accès précoce.

Il s'agit d'un recueil de données en conditions réelles de soins et non d'un recueil de données au titre d'une recherche clinique. Les données sont complémentaires et ont pour objectif de supporter l'évaluation du médicament par la HAS pour le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce et, à terme, pour l'évaluation en vue du remboursement. Il conviendra à l'industriel de déposer les informations relatives à l'AAP ainsi que l'ensemble des données disponibles. La collecte d'informations au titre de l'autorisation d'accès précoce doit faire l'objet d'une déclaration de conformité au référentiel CNIL, spécifique à ce traitement de données dans le cadre des accès précoces.

Pour les médicaments disponibles précocement avant l'obtention d'une AMM, le PUT-RD devra permettre de collecter un nombre de variables concernant : les caractéristiques des patients (relatives à la maladie, au respect de l'indication et les caractéristiques des prescripteurs), les conditions d'utilisation, l'efficacité, dont la qualité de vie à l'aide d'un auto-questionnaire (patient reported outcome, PROMs) et la tolérance. Lorsque la demande d'autorisation d'accès précoce pour un médicament intervient après l'obtention de l'AMM, les exigences concernant la collecte de données dans le cadre du PUT-RD pourront être allégées.

Plusieurs amendements sont ensuite venus compléter le dispositif de collecte des données.

Dans l'optique d'encourager et d'atteindre un taux de complétude des données le plus élevé possible (objectif 90% fixé par la HAS), l'arrêté du 15 avril 2022<sup>15</sup> est venu préciser les modalités de dédommagement des établissements de santé responsables de la collecte de données dans le cadre de l'accès précoce, compassionnel très précoce ou cadre de prescription compassionnel. A cet effet, le titulaire dédommagera l'établissement sur la base d'un forfaitaire annuel par patient : 200 euros pour un suivi modéré (inférieur ou égal à deux visites par an), ou 500 euros, pour un suivi soutenu, (supérieure ou égal à trois visites par an). En fonction du taux de données

---

<sup>15</sup> 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.

manquantes, le dédommagement sera modulé : majoré à 125% pour un taux de données manquantes inférieur ou égal à 5%, et allant jusqu'à une minoration de 40% pour un taux de plus de 51% de données manquantes (33).

Enfin, la mise en place des plateformes électroniques de prescription (version numérique du PUT-RD pour simplifier la collecte des données) a eu pour conséquence la multiplication de ces dernières, chaque laboratoire ou titulaire mettant en place une version qui lui est propre. Les prescripteurs et pharmaciens hospitaliers se voyant ainsi l'obligation de posséder des moyens de connexions adaptés pour chaque portail de connexion. La mise en œuvre d'une plateforme unique permettra avec un identifiant et une authentification unique, l'accès aux plateformes de recueil de données mises à disposition par chaque laboratoire, et ainsi simplifier le dispositif (38).

#### **d) Soutenabilité financière : remises et majorations**

Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge automatiquement à 100% par l'assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation ou du cadre de prescription.

Ils sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, à titre gracieux ou selon une indemnité fixée librement par le laboratoire (sauf si le médicament bénéficie déjà d'un prix négocié ou fixé par le CEPS, ou d'un prix maximal intra-GHS, où dans ces cas, ce prix s'applique) (34).

Ces spécialités sont délivrées aux établissements de santé obligatoirement en rétrocession ou en sus des GHS.

#### **Remises et majorations du dispositif accès précoce (39) (40)**

Pour l'accès précoce, le mécanisme présente deux composantes :

- les remises annuelles accompagnées des majorations,
- et les remises de débouclages (ou de sortie de dispositif)

Les remises annuelles et les majorations sont une nouveauté de la réforme, et ont pour objectif de lisser et d'améliorer la prévisibilité du paiement de la part du titulaire.

1- Concernant les remises annuelles, le laboratoire titulaire des droits d'exploitation de la spécialité reverse, au titre de l'année précédente, des taux de remises définis selon un barème progressif par tranche de chiffre d'affaires (tableau ci-dessous).

Pour la partie de CAHT <sup>16</sup> comprise entre	Taux de remises 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 100 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 100 000 000 €	70 %

Tableau 1 : Remises applicables pour chaque indication d'AP

Dans l'optique de préserver la soutenabilité et la pertinence de l'utilisation du dispositif, un certain nombre de majorations, cumulables et reconductibles chaque année, sont entrées également en vigueur. Afin d'inciter le titulaire des droits d'exploitation à transitionner par la suite sur un accès via le droit commun, des majorations sont applicables par exemple en cas de délai sur la demande d'enregistrement d'AMM ou de négociation du prix. De plus, des majorations sont également applicables sur l'appréciation de l'effet thérapeutique de l'indication, par exemple en cas de SMR insuffisant, d'ASMR V, ou de l'arrivée d'une alternative thérapeutique.

Absence de dépôt d'une demande d'AMM dans les deux ans suivant l'octroi de l'AAP	5 points
Absence de dépôt d'une demande de remboursement dans de délai d'un mois après l'octroi de l'AMM	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 des listes de remboursement et, au bout d'un trimestre supplémentaire	3 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 des listes de remboursement et, à chaque trimestre supplémentaire	5 points
Inscription au remboursement d'une alternative thérapeutique identifiée par la Haute Autorité de santé comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée	10 points
Amélioration du service médical rendu mineure	10 points

<sup>16</sup> Chiffre d'affaires hors taxes

Absence d'amélioration du service médical rendu	20 points
Service médical rendu insuffisant	35 points

Tableau 2 : Majorations applicables

2- Puis à la sortie du dispositif, la remise de débouclage à verser de manière supplémentaire par le laboratoire est calculée. On calcule ainsi la différence du chiffre d'affaires totale facturé sur l'ensemble de la période (soustrait des remises annuelles déjà versées) et du chiffre d'affaires qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au nouveau prix net de référence négocié. Si la différence est négative (prix négocié plus bas que le montant de l'indemnité réclamée) le laboratoire reversera cette remise supplémentaire. En cas d'une différence positive, la différence sera reversée au laboratoire (dans la limite des remises annuelles déjà versée).

Le laboratoire dispose d'un délai de 2 ans pour s'acquitter de cette remise. Si toutefois il la reverse en 1 an, une décote de 3% est appliquée.

### Remises et majorations du dispositif compassionnel

De même, pour les médicaments bénéficiant d'un accès ou d'un cadre de prescription compassionnel et où le traitement n'est pas fourni à titre gracieux, l'entreprise titulaire des droits d'exploitation de la spécialité reverse chaque année des remises calculées sur la base du chiffre d'affaires. Ces remises sont définies selon des barèmes progressifs par tranche de chiffre d'affaires (voir tableau Tableau 3 : Remises applicables par indication d'ACet Tableau 4 : Remises applicables par indication du CPC

Pour la partie de CAHT comprise entre	Taux de remises applicable
0 € et 1 000 000,00 €	0 %
1 000 000,01 € et 2 000 000,00 €	20 %
2 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 5 000 000,00 €	80 %

Tableau 3 : Remises applicables par indication d'AC

Pour la partie de CAHT* comprise entre	Taux de remises applicable

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 20 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 20 000 000 €	80 %

Tableau 4 : Remises applicables par indication du CPC

Dans le cadre des accès compassionnels « très précoces ou pré-précoce », des remises calculées sur la base du chiffre d'affaires sont à prévoir de la part du titulaire ou de l'exploitant (identiques à celles de l'accès précoce).

Des majorations sont toutefois à verser dans le cas d'une absence de dépôt de demande d'accès précoce et tous les 50 patients traités annuellement (voir Tableau 5 : Remises applicables par indications de l'AC pré-précoce et Tableau 6 : Majorations de l'AC pré-précoce).

Pour la partie de CAHT comprise entre	Taux de remises 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 100 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 100 000 000 €	70 %

Tableau 5 : Remises applicables par indications de l'AC pré-précoce

Absence de dépôt d'une demande d'AAP dans les 12 ou 18 mois (maladie rare) suivant la délivrance de la première autorisation	5 points
Tous les 50 patients traités annuellement	2 points

Tableau 6 : Majorations de l'AC pré-précoce

Après avoir résumé les grands axes de l'accès précoce et compassionnel, nous présenterons dans la prochaine partie un état des lieux de la réforme, reflétant ainsi son application.

### **III) Etats des lieux de la réforme**

Nous aborderons dans une première sous-partie (a) un état des lieux des décisions rendues, avec pour objectif de fournir un aperçu de cette réforme après dix-huit mois d'implémentation.

Nous passerons ensuite à une discussion des résultats (b) où nous tenterons notamment de mettre en parallèle les différentes limites identifiées précédemment pour le dispositif d'ATU, afin de constater d'éventuelles évolutions par rapport au dispositif précédent.

#### **a) Extraction et description des résultats**

##### **Méthodologie**

Nous avons utilisé et croisé plusieurs sources de données pour cette extraction : la liste des décisions relatives aux demandes d'accès précoce (41) disponible sur le site de la HAS, le référentiel des spécialités en accès dérogatoire de l'ANSM (42), la base de données privée Prismaccess (43), le référentiel, le tableau de codage des autorisations d'accès précoce et compassionnel ainsi que le tableau des indemnités maximales disponibles sur le site du ministère de la santé (34) (44) (45).

Ces sources de données nous ont permis de consulter au 31 décembre 2022, les avis de la CT et les autorisations octroyées par le Collège de la HAS concernant les accès précoces, mais également les accès et cadres de prescriptions compassionnels délivrés.

Pour les accès précoces et compassionnels nous tenterons d'identifier :

- Le nombre de décisions rendues
- Les aires thérapeutiques et pathologies concernées

Pour les autorisations d'accès précoces, nous identifierons également :

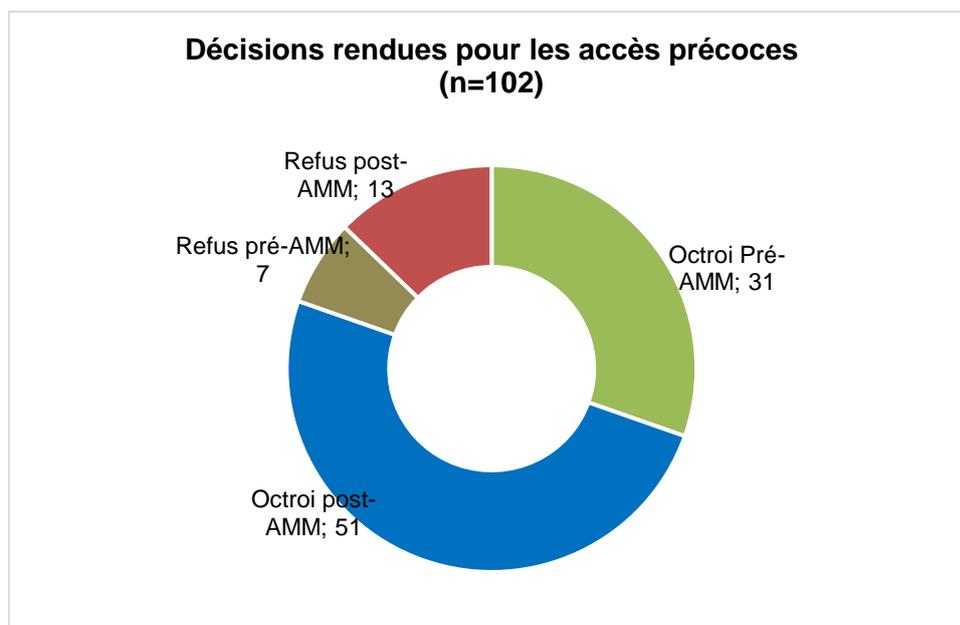
- Les avis positifs, refus de la CT et décisions du Collège de la HAS
- Les critères de refus le cas échéant
- Le type d'AP (AP1 ou AP2)
- Le résultat de l'évaluation dans la procédure de droit commun (SMR, ASMR)

- Le délai nécessaire à l'instruction de la demande
- Le prix facial négocié à la suite de l'inscription sur une des listes de remboursement le cas échéant

### a.1) Résultats : Accès précoce

Grâce au croisement des différentes bases de données, au 31 décembre 2022 nous avons identifié 102 décisions<sup>17</sup> rendues par le Collège de la HAS pour les demandes d'accès précoces, avec 82 indications approuvées par le Collège de la HAS.

Pour des accès précoces pré-AMM « AP1 », 38 décisions ont été rendues. Pour les accès-précoces post-AMM « AP2 », 64 décisions ont été rendues (Figure 2 : Décisions rendues pour les accès précoces). Nous notons 31 demandes approuvées pour 7 refus en pré-AMM. Et nous notons 51 demandes approuvées pour 13 refus en post-AMM.



<sup>17</sup> Ne figurent dans les résultats présentés : un avis AP1, à savoir une modification du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), pour EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab). Pour les avis AP2 qui concernaient les renouvellements d'autorisations et continuités de prise en charge n'ont pas été retenus également, pour neuf spécialités : LIBMELVY (atidarsagene autotemcel) dans la leucodystrophie métachromatique, TRODELVY (sacituzumab gotivecan) dans le cancer du sein triple négatif, XEVUDY (sotrovimab) dans le traitement du COVID-19 (patients à risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie), SCEMBLIX (asciminib) dans la leucémie myéloïde chronique, JAKAVI (ruxolitinib) pour la transplantation d'organes, KYMMTRAK (tebentafusq) dans le mélanome uvéale, PADCEV (enfortumab vedotin) dans le cancer urothélial, KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le cancer du sein triple négatif, et VOXZOGO (vosoritide) dans l'achondroplasie.

Figure 2 : Décisions rendues pour les accès précoces

La Figure 3 : Reconnaissance des critères d'éligibilité ci-dessous donne une répartition des critères d'éligibilité validés par la HAS pour les différentes demandes. Nous notons que l'absence d'un caractère de gravité, rareté et de critère invalidant de la maladie a motivé un refus pour 1 demande. L'existence de traitements appropriés a motivé un refus pour 13 demandes, tandis qu'une mise en œuvre pouvant être différée ainsi qu'une incertitude sur le caractère présumé innovant d'une spécialité a entraîné un avis défavorable de la demande d'accès précoce dans près de 20% des cas.

Pour 3 indications (non comptabilisées dans la figure), l'avis défavorable de l'ANSM sur l'efficacité présumée de la spécialité a entraîné le rejet de la demande d'accès précoce, sans évaluation par la suite de la CT.

Enfin pour 6 demandes octroyées, le Collège de la HAS, qui est le décisionnaire final de l'octroi ou non, n'a pas suivi l'avis défavorable de la CT.

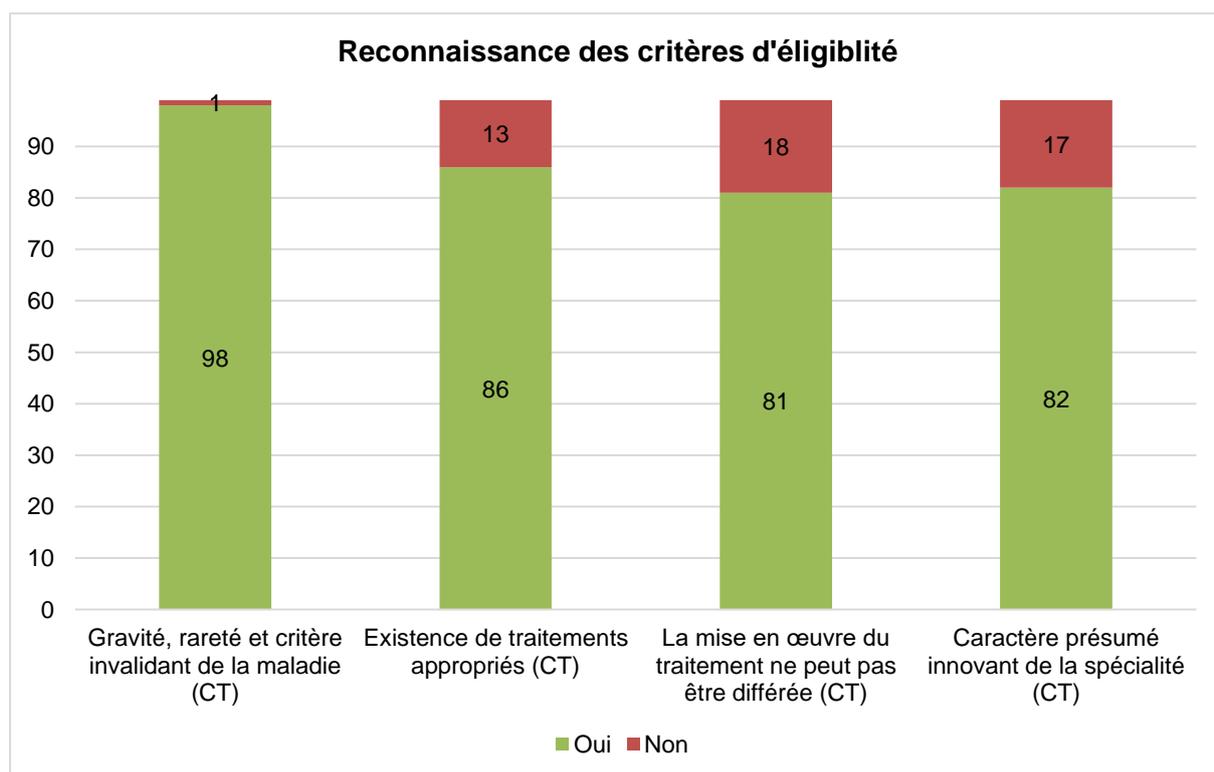


Figure 3 : Reconnaissance des critères d'éligibilité

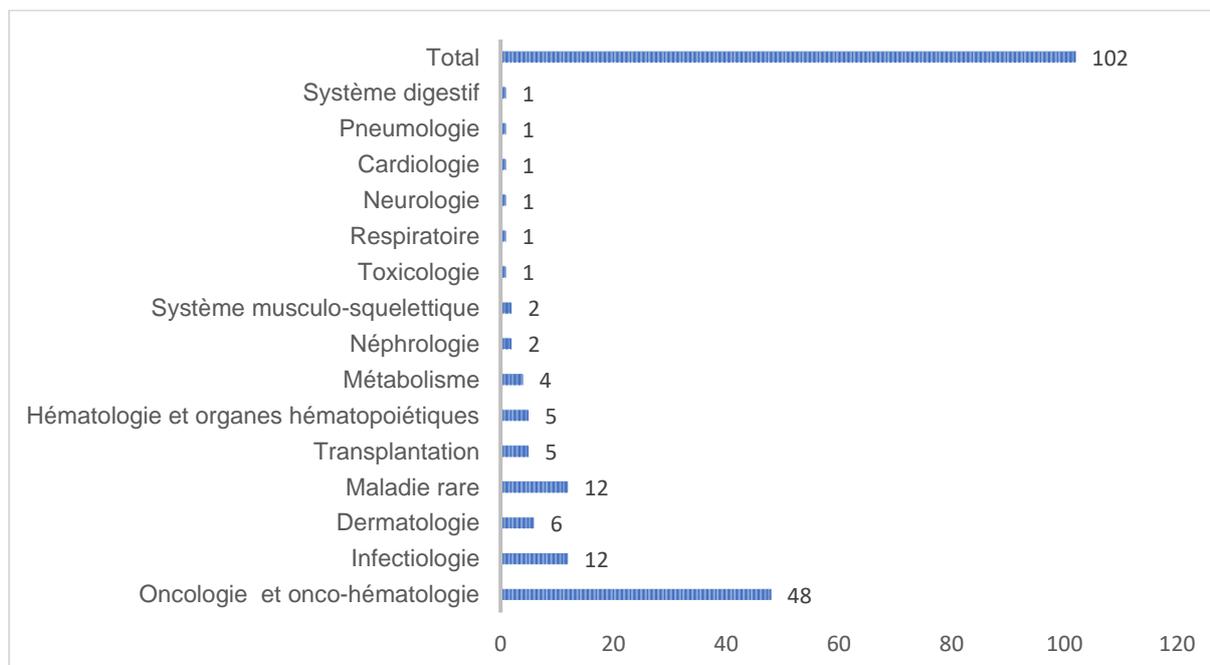


Figure 4 : Répartition des décisions AP selon l'aire thérapeutique

Concernant les aires thérapeutiques qui ont fait l'objet de l'accès précoce, l'oncologie (dont l'onco-hématologie) représente près de 50% des évaluations, suivie des maladies rares (12%) et de l'infectiologie (12%) (Figure 4 : Répartition des décisions AP selon l'aire thérapeutique). Sur les 12 demandes concernant l'infectiologie, 10 d'entre elles étaient indiquées dans le COVID-19.

Nous obtenons le même constat lorsque nous filtrons les données sur les demandes AP1 (Figure 5 : Répartition des décisions pour les demandes pré-AMM. Pour les demandes AP2, l'oncologie et l'onco-hématologie restent également en tête des demandes (42%).

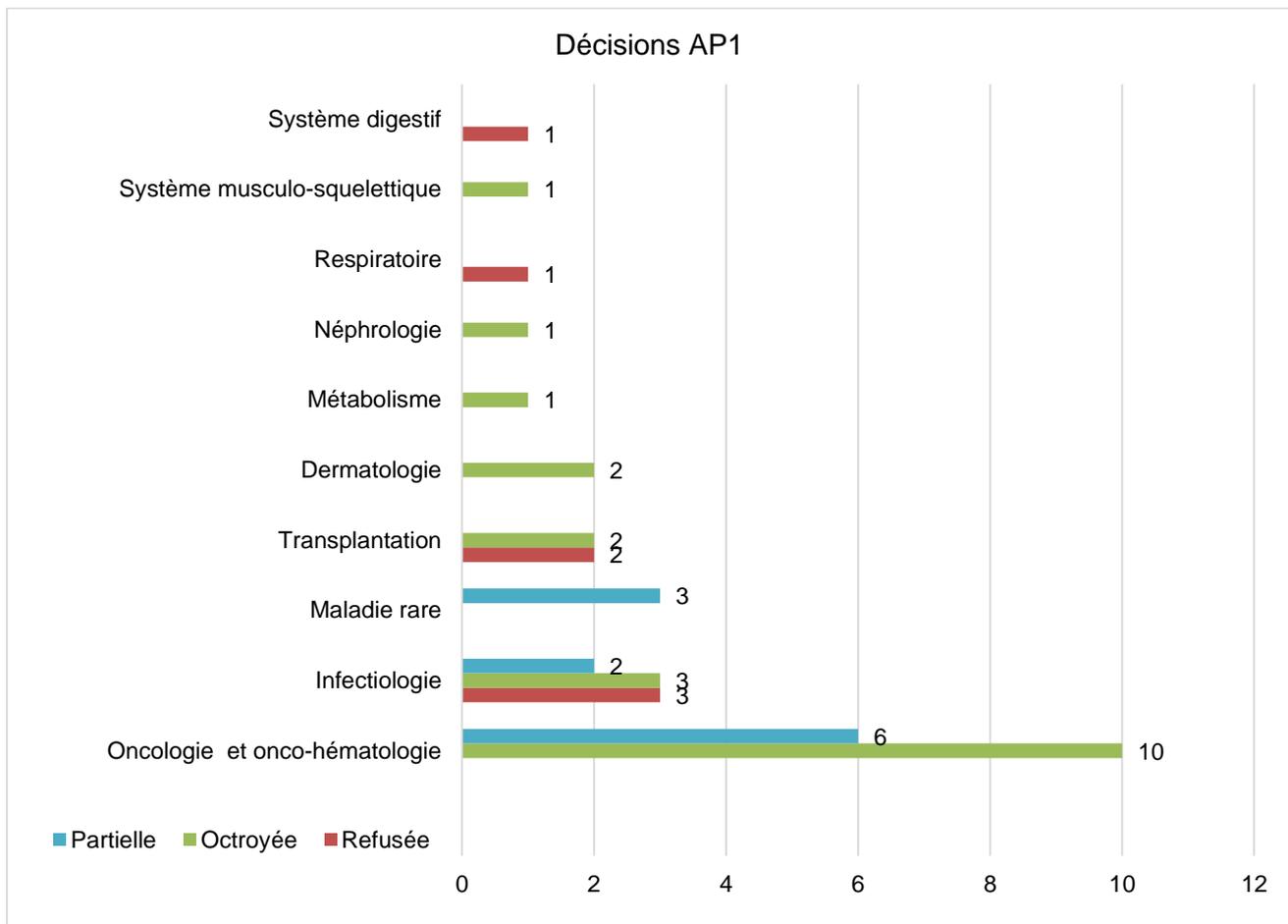


Figure 5 : Répartition des décisions pour les demandes pré-AMM

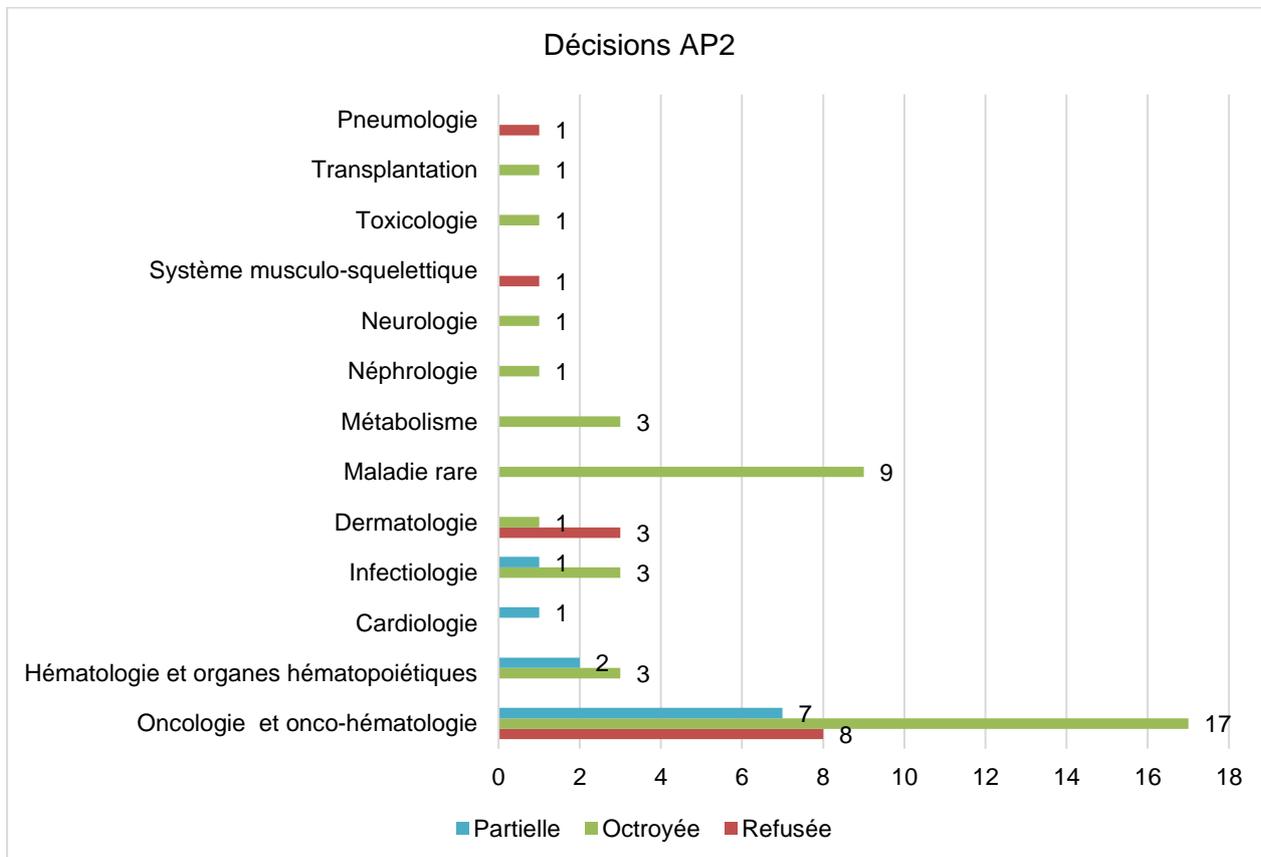


Figure 6 : Répartition des décisions pour les demandes post-AMM

Concernant les indications approuvées en oncologie, l'onco-hématologie (lymphomes, leucémies et myélomes), les cancers bronchiques (non à petites cellules ou mésothéliomes) et les cancers du sein, représentent la majorité des indications approuvées, soit 58% des indications (Figure 7 : Indications approuvées en oncologie et onco-hématologie).

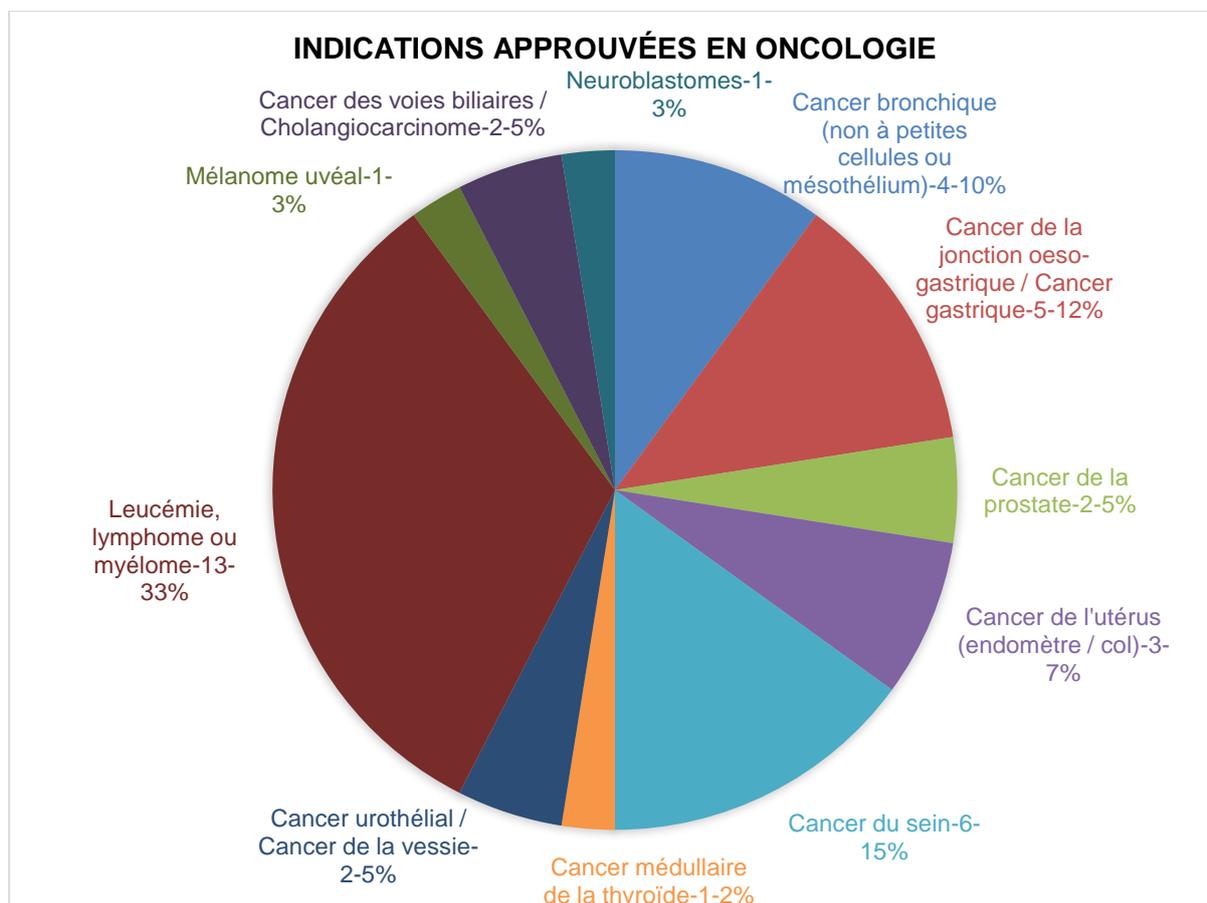


Figure 7 : Indications approuvées en oncologie et onco-hématologie

Nous avons ensuite étudié l'appréciation donnée par la CT pour ces médicaments approuvés en accès précoce, lors de l'évaluation « classique » en vue du remboursement par le droit commun.

Parmi les 82 décisions approuvées, 57 indications ont été évaluées par la Commission de la Transparence dans le cadre de la procédure d'accès au droit commun.

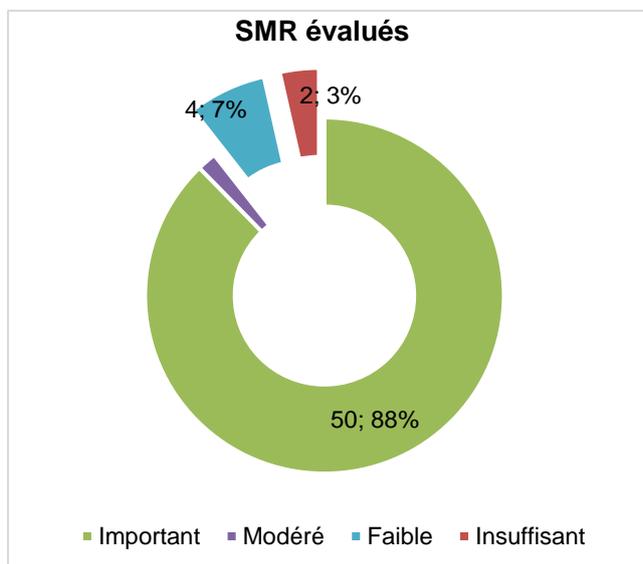


Figure 8 : SMR évaluées pour les AP2

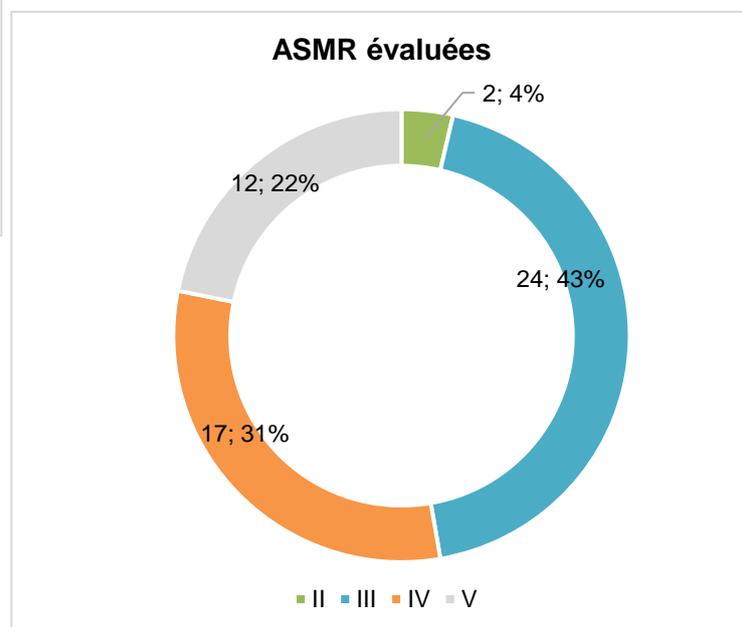


Figure 9 : ASMR évaluées pour les AP2

La majorité de ces évaluations ont abouti à un avis favorable au remboursement (88% des indications avec un SMR important, avec au total un SMR suffisant pour 97% des indications. Parmi les accès précoces octroyés, 2 indications<sup>18</sup> ont été évaluées avec un avis défavorable au remboursement, et 4 indications (7%) ont été évaluées avec un SMR faible.

Concernant l'amélioration du service rendu, une ASMR de niveau importante (II) à modérée (III) a été octroyée pour 47% des indications approuvées, et près du tiers (31%) des indications ont été évaluées avec une ASMR mineure (IV). Enfin nous notons tout de même près d'un quart des évaluations avec une absence d'amélioration

<sup>18</sup> RYBREVANT (amivantamab) indiqué dans le Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et RONAPREVE (casirivimab / imdevimab) dans le COVID-19

de service médical rendu (V) pour 12 indications (22% des indications en accès précoce).

Nous nous sommes ensuite intéressés aux délais d'instruction nécessaires concernant ces demandes d'accès précoce, la réforme ayant instauré un délai d'instruction réglementaire de trois mois à compter de l'accusé réception (46). Le délai moyen a donc été calculé sur la base de la date d'accusé réception de dossier complet et de la date de la décision du Collège de la HAS. Lorsque la date de validité administrative ne figurait pas sur les avis de la CT, nous avons utilisé la date de demande<sup>19</sup>.

Ainsi nous constatons grâce aux données, un délai moyen de 74 jours d'instruction. Lorsque nous ajustons sur l'année de décision, en 2021, nous notons un délai d'instruction de 69 jours en moyenne, et en 2022, un délai de 78 jours en moyenne. Ces délais restent inférieurs au délai réglementaire d'instruction de 90 jours. Si nous distinguons les types de demandes, seules les demandes AP1 semblent augmenter légèrement en 2022, passant à 85 jours.

Nous avons enfin analysé l'inscription sur les listes de remboursement des spécialités en accès précoce. Nous avons retenu seulement les primo-inscriptions pour cette analyse. En effet, pour les spécialités bénéficiant déjà d'un prix, la décorrélation possible entre prix facial et prix net nous paraissait peu informative pour les extensions d'indication. Les modalités de contrat et convention entre un laboratoire et le CEPS peuvent également rendre l'interprétation plus complexe.

Parmi nos résultats, cinq produits ayant bénéficié de l'accès précoce ont complété leur parcours d'accès au marché menant à leur primo-inscription au remboursement.

---

<sup>19</sup> Cinq demandes concernées

Spécialité (DCI)	Variation Prix (%)	ASMR	Type AP	Durée accès au marché (jours)	Durée Négociation (jours)	Gain durée AP / négociation (jours)
<b>PAXLOVID</b> (Nirmatrelvir / Ritonavir)	-63%	III	AP1	98	30	106
<b>ONTOZRY</b> (Cenobamate)	-65%	V	AP2	606	440	229
<b>ONUREG</b> (Azacitidine)	-12%	III	AP2	391	238	293
<b>RADELUMIN</b> ([ <sup>18</sup> F] PSMA-1007)	NA <sup>20</sup>	IV	AP2	358	177	218
<b>VOXZOGO</b> (Vosoritide)	0%	III	AP2	474	363	370

Tableau 7 : Spécialités inscrites au remboursement en primo-indication

Les variations de prix, à savoir entre l'indemnité demandée en accès précoce et le prix facial négocié, sont comprises entre 0% et -65%. Parmi nos résultats, un seul traitement (PAXLOVID) en accès précoce pré-AMM a terminé son processus d'accès marché.

Concernant les délais d'accès, l'accès précoce a permis pour cet échantillon un gain de 106 à 370 jours avant la fin des négociations de prix.

<sup>20</sup> Inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités seule

## a.2) Résultats : Accès et Cadre de prescription compassionnel

Concernant les accès compassionnels, nous observons 223 autorisations en cours (AAC). La majorité des indications sont approuvées en oncologie et onco-hématologie (18%), suivi de l'infectiologie (16%) et des maladies rares (15%).

L'oncologie et l'onco-hématologie dénombrent 41 indications approuvées en accès compassionnel, dont 30% sont indiquées dans les leucémies, lymphomes ou myélome.

En infectiologie, qui dénombre 36 indications, 15% sont indiquées dans la tuberculose. Les maladies rares comptent une répartition des indications plus hétérogène.

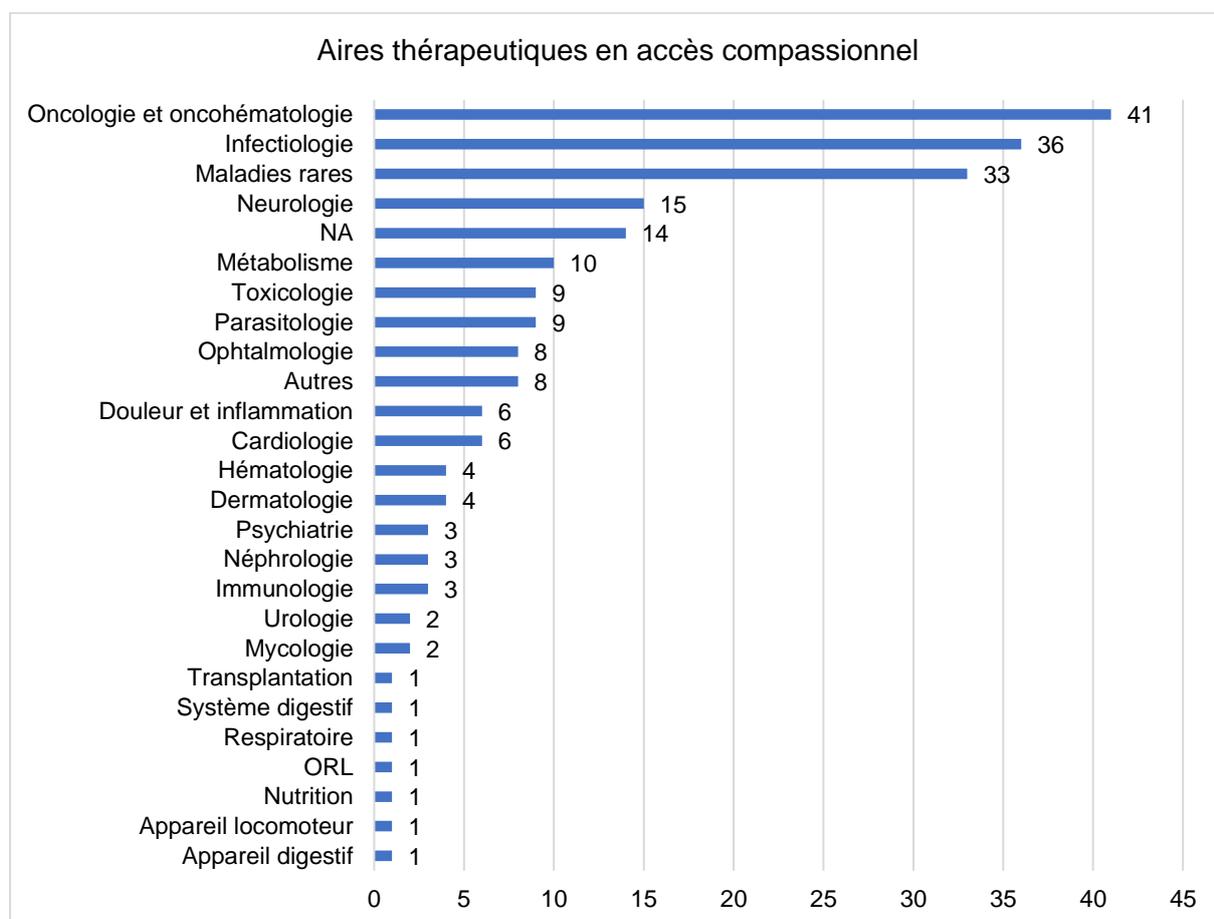


Figure 10 : Nombre d'aires thérapeutiques approuvées en accès compassionnel

Enfin, nous notons 28 cadres de prescription compassionnels (CPC) actuellement en vigueur. L'oncologie reste l'aire thérapeutique la plus représentée (25%), ainsi que les maladies rares (18%). Nous observons que pour 15% des indications, les CPC concernent la prise en charge obstétrique (fausse couche, interruption volontaire de grossesse), représentés par le misoprostol, la mifépristone et le méthotrexate.

A la lumière de ces données, nous aborderons dans la sous-partie suivante la discussion des résultats.

## **b) Discussion**

Dans cette sous-partie, nous discuterons des résultats précédemment extraits, afin d'envisager si des conclusions préliminaires sur l'apport de la réforme de l'accès dérogatoire peuvent être formulées. Nous mettrons en parallèle les différentes limites et critiques identifiées sous le dispositif ATU.

### **b.1) Accès précoce**

#### **Appréciation in fine des traitements**

Une des principales critiques exprimées sur le précédent dispositif d'ATU était tout d'abord leurs octrois de manière trop large, avec souvent une déception concernant l'efficacité apportée par le traitement à l'issue de l'évaluation (28).

Sur la base de nos résultats, nous notons toutefois une répartition des appréciations similaire par rapport à l'ancien dispositif, avec :

88% de SMR importants, 2% de SMR modérés, 7% de SMR faibles, 3% de SMR insuffisants, et 2% d'ASMR II, 43% d'ASMR III, 31% d'ASMR IV et 22% d'ASMR V.

Ainsi, un peu plus de la moitié (53%) des indications évaluées n'apporteraient peu voire pas d'amélioration de la prise en charge. Nous observons par ailleurs que l'octroi des ASMR V est plus important par rapport au dispositif ATU (14%), soulevant toujours la question de cohérence et de continuité de l'accès.

Il subsiste également une proportion de traitements qui finalement ne sont pas recommandés au remboursement (3%).

La majorité des demandes d'AP ont été accordées (80%) avec même dans certains cas, une validation du Collège contre avis défavorable de la CT<sup>21</sup>. Ces résultats témoignent d'une volonté de la part des autorités à préserver un accès facilité à des traitements prometteurs, tout en assumant une prise de risque sur le bénéfice ajouté de ces traitements.

Avec cette réforme, la responsabilité est cependant renforcée sur l'industriel, avec par exemple la mise en place de majorations de remises en fonction de l'évaluation.

---

<sup>21</sup> Exemple de FORXIGA

## **Réactivité du nouveau dispositif**

L'ancien dispositif d'ATU n'imposait pas réglementairement une durée d'évaluation de la part des autorités. Comme décrit précédemment, la durée moyenne d'évaluation pour l'octroi d'une ATU serait entre 4 à 6 mois.

Avec la réforme, un délai de 90 jours est désormais opposable aux instances réglementaires. La HAS, lors de son bilan intermédiaire à 10 mois d'implémentation de la réforme, documentait un délai moyen de 60 jours. Notre analyse quant à elle, montre des résultats similaires avec une moyenne de 74 jours d'évaluation à 18 mois de recul, et donc un maintien du respect des délais opposables dans la majorité des demandes.

Nous noterons toutefois des délais supérieurs à la limite réglementaire pour un quart des indications évaluées (de 90 à 149 jours). La durée moyenne d'évaluation présente une tendance à l'augmentation en 2022 par rapport à 2021, explicable potentiellement par le nombre de dossiers examinés.

Nous pouvons conclure que cette limite réglementaire participe à l'accélération de la mise à disposition des traitements, qui est un des principaux axes de la réforme.

Du côté de l'industriel, le délai de mise à disposition des traitements opposable est de 2 mois.

Prochainement, une des dispositions de la LFSS 2023 est notamment de s'acquitter d'un avis favorable de l'ANSM, lorsqu'un avis positif du CMUH a été émis au préalable, constituant ainsi un gain de temps supplémentaire sur l'évaluation. Il sera intéressant d'explorer à l'avenir si les traitements des demandes d'AP seront aussi réactifs.

## **Aires thérapeutiques**

Concernant la nature des traitements, les indications approuvées sont concordantes avec la typologie habituelle des aires thérapeutiques les plus représentées depuis 2016, à savoir les thérapies ciblées et immunomodulateurs en oncologie et onco-hématologie. Ce constat est cohérent avec le paysage de l'innovation actuel et le potentiel économique représenté par cette aire thérapeutique.

Nous observons également que pour l'ensemble des demandes d'AP portant sur des maladies rares, toutes les demandes ont fait l'objet d'un avis favorable par le Collège de la HAS, illustrant encore une fois la volonté de la part des autorités à un accès facilité pour des maladies avec peu d'options thérapeutiques.

L'accès précoce demeure un réel levier de mise à disposition anticipé et de réponse à un besoin thérapeutique, mais également un outil d'attractivité pour les industriels dans leurs stratégies d'accès au marché.

### **Accès au droit commun et soutenabilité financière**

Une des critiques soulevées était la compression de la durée propre d'ATU au profit de la période « post-ATU ». Selon les sources citées précédemment, les médicaments bénéficiant d'une ATU présenteraient une durée de négociation plus importante (de la date d'AMM à l'inscription au JO). Ces différents points ne favorisent pas un accès pérenne des traitements et soulève des questions sur la soutenabilité financière du dispositif.

Parmi nos résultats, nous avons identifié seulement 5 primo-indications pour lesquelles un prix initial devait être négocié à l'issue de leur accès dérogatoire.

La durée nécessaire entre l'AMM et l'inscription à une liste remboursement était de 98 à 606 jours (entre la date d'AMM et la date d'inscription au JO). A noter que l'indication avec la durée la plus importante, appartenait à une indication évaluée avec une ASMR V. En parallèle, la durée d'inscription la plus rapide (98 jours), concernait une spécialité indiquée dans le COVID-19, avec une ASMR III.

Pour la majorité des traitements étudiés (4 sur 5), la durée était inférieure à la durée moyenne d'accès en France documentée par l'EFPIA (497 jours). Ce nombre restreint de résultats ne nous permet pas cependant de tirer une éventuelle conclusion sur les négociations des médicaments sous AP. Nous pouvons souligner toutefois les mesures mises en place afin de favoriser une négociation rapide des prix, avec l'implémentation des majorations sur les remises par exemple.

En 2021, selon le dernier rapport d'activité du CEPS (47), le chiffre d'affaires total des médicaments facturés sous accès dérogatoire rétrocédables a augmenté de 58,8 % par rapport à 2020, pour atteindre 676 millions d'euros. Pour les médicaments non rétrocédables, le chiffre d'affaires total s'est élevé à 475 millions d'euros, en hausse également de 53 % par rapport en 2020, soit un montant total de 1,1 milliards d'euros. Ces montants atteignent un niveau similaire, voire dépassent les montants à mobiliser pour le dispositif ATU décrits par la Cnam les années précédentes, soulevant toujours la question de la soutenabilité financière du dispositif actuel.

Quant aux remises attendues, les remises nettes s'élèveraient à 275 millions d'euros en 2021, puis à 366 millions d'euros en 2022, selon les premières estimations du CEPS.

### **Collecte des données**

Une des mesures phares de cette réforme était enfin de tirer profit du recueil de données des patients traités en conditions réelles d'utilisation. Nous notons que toutes les indications approuvées font l'objet d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD). D'après la base de données de la HAS, 69 PUT-RD sont en cours et 11 PUT-RD sont clôturés.

L'analyse des PUT-RD effectuée par l'AFCROs<sup>22</sup> (groupe de travail Accès Précoce de l'AFCROs) montrent que les données sur les caractéristiques des patients et les conditions d'utilisation sont systématiquement collectées que ce soit pour les AP pré-AMM ou post-AMM. Le recueil de données d'efficacité est systématique en pré-AMM, qui incluent principalement la survie et la qualité de vie. Pour les AP post-AMM, le recueil de données d'efficacité n'est pas systématique (présent chez un tiers des PUT-RD analysés) conformément à la doctrine de la HAS qui stipule que la collecte de données pour les AP2 pouvait être « allégée » et adaptée au stade de développement clinique.

Concernant la tolérance, la collecte des événements indésirables est systématique via le PUT-RD de l'AP pour les médicaments n'ayant aucune AMM antérieure (14 sur 18<sup>23</sup>). Pour tous les médicaments disposant d'une AMM, les données de tolérance sont collectées selon le circuit classique de la pharmacovigilance (hors PUT-RD) (48). La volonté des autorités est notamment de tirer profit de ces données pour l'évaluation des traitements avec une incitation d'un chaînage aux bases de données nationales. Les auteurs de l'AFCROS soulignent « *que les étapes réglementaires et logistiques préalables au chaînage (accord CNIL, données à récupérer via la Cnam...) n'apparaissent pour l'instant pas adaptées pour obtenir ces données chaînées dans un délai compatible avec les évaluations initiales par la HAS mais pourraient arriver à point nommé pour les évaluations ultérieures* ». Nous remarquons par ailleurs avec nos résultats, qu'une durée de 220 jours en moyenne sépare l'évaluation CT de la date d'octroi de l'accès précoce, soutenant l'hypothèse des auteurs cités précédemment (le

---

<sup>22</sup> Les entreprises de la recherche clinique, association française des CROs

<sup>23</sup> PUT-RD analysés entre le 01/07/2021 et le 30/06/2022

délai moyen et usuel d'accès à une base de données de santé nationale se quantifiant généralement à un an et demi).

Comme décrit précédemment la publication d'un arrêté<sup>24</sup> est venu compléter la réforme, et aura pour objectif la centralisation des plateformes numériques d'accès précoce, un exemple de premier pas dans l'accélération et la simplification d'accès aux données générées via les accès dérogatoires.

Enfin, dans le cadre des maladies rares, la BNDMR (Banque nationale de données des maladies rares<sup>25</sup>) mettra en place un module complémentaire le « SDM-Traitement » afin d'alimenter les protocoles d'utilisation thérapeutique (PUT-RD). La perspective d'intégrer des items ad hoc en nombre limité (variable d'efficacité, ou questionnaires patient) permettra de s'adapter aux besoins des autorités dans l'évaluation des médicaments dans les maladies rares (49).

## **b.2) Accès précoce et cadre de prescription compassionnel**

D'après le dernier rapport d'activité disponible (50), en 2021, l'ANSM a noté une « *explosion* » des demandes d'autorisation d'accès compassionnel. En 2021, près de 52 000 AAC ont été délivrées, soit deux fois plus qu'en 2019.

L'ANSM note que 5 produits éligibles à ces autorisations regroupent plus de la moitié des patients : Mitosol, PSMA-11, Marinol, Epidyolex<sup>26</sup> et Ciclograft.

Concernant les aires thérapeutiques, nous remarquons une plus grande représentation des demandes en neurologie contrairement aux accès précoces (15 AAC contre 1 AP). Une aire thérapeutique qui présente un développement de thérapies plus difficile (peu d'innovations), peut paraître moins attractive pour les industriels. L'accès compassionnel s'illustre dans cet exemple comme une option supplémentaire pour la prise en charge des malades.

---

<sup>24</sup> Arrêté du 29 août 2022 relatif au service dématérialisé mentionné aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 e R. 5121-76-6 du code de la santé publique.

<sup>25</sup> Base de données nationale visant à collecter de manière homogène des données sur la base d'un set de données minimum pour documenter la prise en charge et l'état de santé des patients atteints de maladies rares dans les centres experts français.

<sup>26</sup> L'AAC de l'épidyolex s'est terminé le 21/12/2022 et ne figure pas dans notre extraction

Enfin, pour illustrer l'utilisation des cadres de prescriptions compassionnels, l'ANSM a permis la modification des conditions de prescriptions et de délivrance des IVG médicamenteuses en ville. Dans le contexte du Covid-19, est apparu le besoin de soulager les équipes hospitalières, et de l'autre côté de répondre aux demandes d'IVG (qui n'étaient possibles en ville que jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée). Il a donc été pris la décision de privilégier la prise en charge des IVG en ville et par téléconsultation. L'ANSM a de ce fait élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation du misoprostol, en association à la mifépristone, dans la prise en charge de l'IVG médicamenteuse à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée, en établissement de santé ou en ville.

L'extraction de ces différents résultats nous a permis d'établir un état des lieux à 18 mois d'implémentation de la réforme de l'accès précoce, des accès et cadres de prescription compassionnels.

A la lumière des résultats obtenus, nous avons tenté d'établir une analyse préliminaire des différentes décisions octroyées au regard des enjeux actuels d'accès aux traitements.

Dans la partie suivante nous procéderons à la présentation de deux produits à titre d'illustration.

## IV) Exemples d'accès dérogatoires octroyés

Dans cette partie nous illustrerons des exemples de sollicitations de l'accès dérogatoire.

Dans un premier temps avec KAFTRIO en association avec KALYDECO, illustration d'un traitement qui a été accessible en accès précoce post-AMM et actuellement sous un Cadre de Prescription Compassionnel.

Enfin, nous présenterons PAXLOVID, un exemple d'accès précoce pré-AMM.

### a) KAFTRIO en association avec KALYDECO

Les spécialités KAFTRIO en association avec KALYDECO étaient initialement indiquées dans le traitement de la mucoviscidose, pour les patients âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR.

L'exemple de ce traitement est intéressant puisqu'il a bénéficié en 2022, de deux accès dérogatoires, d'un accès précoce post-MM (AP2) et d'un cadre de prescription compassionnel.

Nous présenterons dans un premier temps l'accès précoce puis le cadre de prescription compassionnel.

### Accès précoce de KAFTRIO en association avec KALYDECO (51)

La mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, les sécrétions muqueuses sont anormalement visqueuses et responsables de stase, d'obstruction et de surinfection au niveau bronchique.

La colonisation bactérienne pulmonaire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et évolue avec le temps. Elle est responsable de l'altération de la fonction pulmonaire qui est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité.

La mucoviscidose est également une maladie multi-systémique. Au niveau gastro-intestinal, près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose ont une insuffisance

pancréatique responsable d'une malabsorption des graisses. Le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise les stases (arrêt du transit), les alternances diarrhées et constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines, etc... Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des retards de croissance chez les jeunes enfants.

Les symptômes sont divers et nombreux et impactent tous la qualité de vie des patients.

Le nombre de patients recensés en France est de 7513 patients (52). Plus de 2 000 mutations du gène de la protéine CFTR ont été identifiées à ce jour, qui peuvent être regroupées en 6 classes principales. La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, retrouvée chez plus de 80 % des patients du registre français de la mucoviscidose.

Cette mutation conduit à un défaut de conformation, de maturation et de transport intracellulaire de la protéine CFTR : la protéine mutante est retenue dans le réticulum endoplasmique et dégradée à 98%, puis, la petite quantité de protéines *F508del*-CFTR qui atteint la surface cellulaire où elle exerce habituellement son action, présente également un défaut fonctionnel d'ouverture du canal.

KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) est la combinaison de deux correcteurs (elexacaftor et tezacaftor) et d'un potentiateur (ivacaftor).

L'elexacaftor et le tezacaftor se lient à différents sites de la protéine CFTR et ont un effet additif en facilitant la maturation et le trafic intracellulaires de certaines des formes mutantes de CFTR (y compris *F508del*-CFTR) afin d'augmenter la quantité de protéine CFTR délivrée à la surface des cellules.

Ensuite, l'ivacaftor augmente ou « potentialise » la probabilité d'ouverture du canal de la protéine CFTR à la surface des cellules (43).

Commercialisée en France depuis le 3 juillet 2021, la primo-indication du traitement permettait le traitement de deux sous-populations porteuses de la mutation du gène *F508del*. Quelques mois plus tard à la fin de l'année 2021, la première extension a rendu le traitement disponible pour l'ensemble des patients porteurs de la mutation *F508del*, englobant ainsi quatre sous-populations de patients âgées de 12 ans et plus.

Le 7 janvier 2022, le médicament a obtenu sa dernière extension d'indication d'AMM chez la population pédiatrique, avançant l'âge de traitement possible pour les enfants de 6 à 11 ans.

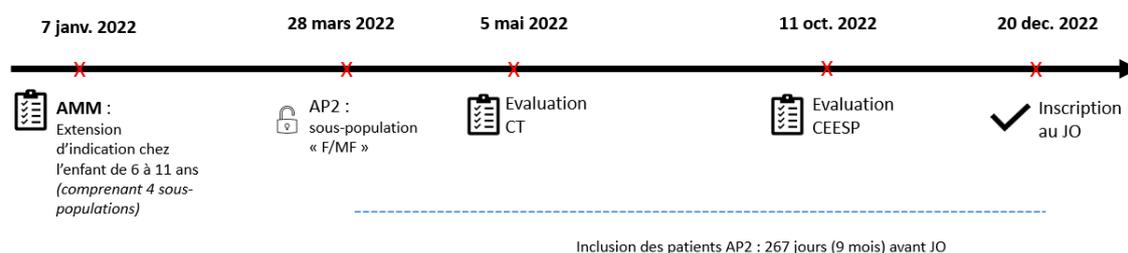


Figure 11 : Extension d'indication pédiatrique 6-11 ans - chronologie de l'accès au marché

À la suite de cette AMM, une demande d'accès précoce a été déposée par le laboratoire, pour une seule sous-population de l'indication à savoir « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale », cette sous-population ne présentait aucune alternative thérapeutique (aucun modulateur du CFTR de précédente génération disponible).

L'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 6 à 11 ans repose sur trois études :

- Une étude de phase IIIb (étude 116), randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5) et la sécurité dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce,
- Une étude non comparative de phase III (étude 106), en ouvert, réalisée dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce, à savoir les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale et les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR (sous-populations « F/MF » et « F/F »). La première partie de cette étude avait pour objectif d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de l'association. La seconde partie avait pour objectif d'évaluer la sécurité du traitement et son efficacité.
- Une étude d'extension : les patients ayant participé à l'étude 106 avaient la possibilité de poursuivre le traitement par l'association

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans une étude de phase d'extension (étude 107), en ouvert. Cette étude est encore en cours, mais les résultats d'une première analyse intermédiaire à 24 semaines ont été fournis.

La Commission de la Transparence se prononcera de la manière suivante concernant les critères d'éligibilité :

**Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter**

L'indication visée dans la demande d'accès précoce constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR. Elle s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète, mais aussi digestives, hépatiques, ORL, métaboliques, rénales et ostéoarticulaires. Etant une maladie multi-systémique, ses symptômes sont divers et nombreux et impactent tous la qualité de vie des patients. L'âge médian au décès était de 32,8 ans en 2020.

**Existence de traitements appropriés**

Aucun modulateur du CFTR n'est indiqué dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale (« F/MF »).

Il n'existe donc pas de médicament ayant l'AMM dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

**Mise en œuvre du traitement**

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

**Caractère présumé innovant**

KAFTRIO en association avec KALYDECO est présumé innovant dans l'indication considérée. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge présentant des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique pour cette population pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Il a démontré sa supériorité par rapport

au placebo dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP<sub>2,5</sub><sup>27</sup>). Le plan développement est adapté et les données disponibles suggèrent un profil de tolérance favorable chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans.

La Commission donnera un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KAFTRIO en association avec KALYDECO dans l'indication du « traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ».

La Commission de la Transparence indiquera même que le laboratoire aurait pu formuler une demande d'accès précoce dans l'entièreté de l'extension de son AMM dans la mesure où il existe un besoin médical pour ces populations et que des données cliniques étayant la quantité d'effet importante de KAFTRIO en association avec KALYDECO sont disponibles dans l'entièreté de son extension d'AMM.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, conformément à la doctrine de la HAS pour les indications AP2, sera allégé et simplifié. Le PUT-RD de KAFTRIO+KALYDECO chez les 6-11 ans se focalise par exemple seulement sur les données relatives à la conformité des critères d'éligibilité au traitement (mutation, âge), les conditions d'utilisation (posologie, interruption de traitement) et les conditions d'arrêt éventuels.

L'accès précoce AP2 de KAFTRIO en association à KALYDECO a ainsi permis la mise à disposition du traitement pour la sous-population sans alternative thérapeutique près de 9 mois en amont de la publication au JO. Selon l'association de patients « Vaincre la mucoviscidose », environ 200 enfants de cet âge ont pu bénéficier depuis le mois de mars de la trithérapie (54).

---

<sup>27</sup> L'indice de clairance pulmonaire est un paramètre basé sur la mesure des échanges gazeux. Il représente le temps qu'il faut pour qu'un gaz spécifique (exogène) disparaisse des poumons après son inhalation, et donc représente une indication concernant l'état des poumons. En cas de lésions, le gaz mettra plus de temps à disparaître (53). Un indice supérieur à 7,5 témoigne de l'atteinte des voies aériennes distales (atteinte précoce) et de l'altération de la ventilation intrapulmonaire.

Après l'évaluation de l'extension d'AMM, le médicament sera inscrit sur les listes de remboursement après la publication du JO du 20 décembre 2022, pour l'ensemble de son libellé d'indication, marquant ainsi la fin de cet accès précoce.

Le médicament recevra une ASMR II pour les sous-populations homozygotes (« F/F ») et hétérozygotes avec mutation à fonction minimale (« F/MF »), ainsi qu'une ASMR IV pour les sous-populations hétérozygotes avec mutation à fonction résiduel (« F/RF ») et de défaut de régulation (« F/Gating »), des résultats similaires aux sous-populations adultes précédemment évaluées et remboursées (55).

L'évaluation économique effectuée par la CEESP, apportera également les mêmes conclusions<sup>28</sup> données pour le dossier d'efficience chez l'adulte (56).

---

<sup>28</sup> « L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison des réserves majeures, invalidant les résultats de l'évaluation économique. En effet, le manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote ne permet pas de juger de sa recevabilité. De plus, l'ensemble des réserves et de la conclusion émis par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'applique également à ce dossier, dont la réserve majeure portant sur l'estimation des scores d'utilité » (CEESP ; Avis économique de KAFTRIO en association à l'ivacaftor) » (56).

## Cadre de prescription compassionnel de KAFTRIO en association avec KALYDECO (57)

L'illustration des accès dérogatoires avec l'association de KAFTRIO et KALYDECO est intéressante puisqu'elle couvre également un accès en Cadre de Prescription Compassionnel.

Nous avons vu précédemment que KAFTRIO + KALYDECO étaient indiqués pour des patients avec au moins une mutation *F508del*, présente chez la majorité des patients sous mucoviscidose (80% des patients). Persiste de ce fait, les patients non porteurs de cette mutation, une population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique.

Aux Etats-Unis, le libellé a déjà été élargi à 177 mutations<sup>29</sup> supplémentaires pour les patients non porteurs de la mutation *F508del*.

Concernant l'Europe, une étude clinique internationale européenne (9 pays prévus) randomisée contre placebo avec l'association KAFTRIO+KALYDECO inclura des patients de plus de 6 ans non porteurs de la mutation *F508del*.

Néanmoins, cette étude prévoit de n'étudier qu'un nombre limité de mutations autres que la mutation *F508del*. Il faut souligner que la multiplicité des mutations du gène CFTR impliquées dans la mucoviscidose ainsi que la rareté de beaucoup d'entre elles compromettent la faisabilité d'études cliniques. Ces mutations sont présentes chez moins de 15 % de patients restants non porteurs du gène *F508del*.

En outre, cette étude ne prévoit d'inclure que les patients ayant une fonction respiratoire modérément altérée avec un VEMS compris entre 40% et 90% de la valeur prédite.

Cette étude exclue donc certaines mutations ainsi que les patients les plus sévères (en instance de transplantation pulmonaire) en l'occurrence ciblée par le CPC.

L'ANSM a ainsi élaboré en concertation avec le laboratoire un CPC visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de KAFTRIO en association avec KALYDECO dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans

---

<sup>29</sup> Indication approuvée sur la base de test in vitro sur des cellules thyroïdiennes de rats de Fischer, en tant que donnée expérimentale prédictive d'une efficacité des modulateurs de la protéine CFTR chez l'Homme.

et plus, non porteurs de la mutation *F508del*, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS  $\leq$  40% de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.

Les données disponibles à ce jour seraient en faveur d'une présomption d'efficacité.

- Tout d'abord avec l'AMM américaine, où la FDA a approuvé l'extension d'AMM sur la base de test in vitro (sur des cellules thyroïdiennes de rats exprimant des formes mutées du gène CFTR), en tant que donnée expérimentale prédictive d'une efficacité des modulateurs de la protéine CFTR chez l'homme.
- Le bénéfice et l'expérience acquise en vie réelle de l'utilisation de la trithérapie à un stade avancé de la maladie sont rapportés dans la littérature et par les témoignages des cliniciens de terrain et les patients eux-mêmes qui décrivent une efficacité importante rapidement significative dans les premières semaines suivant le début du traitement.
- Les témoignages des patients en France, avec l'association de patients « Vaincre la Mucoviscidose » qui décrit des cas d'au moins 6 patients non porteurs de la mutation *F508del*, recensés en février 2022, qui ont bénéficié d'une prise en charge par la CPAM après une demande du site coordonnateur, et pour lesquels la mise en route du traitement par l'association a permis 1 mois après son initiation de décider de la suspension de l'indication à la greffe pulmonaire.

*« Néanmoins, les données expérimentales et l'expérience en vie réelle encore restreinte acquises en France chez des patients non porteurs de la mutation F508, apportent la forte présomption de la possible extension de ce bénéfice dans cette population. Cette spécialité représente un espoir très important chez les patients à un stade avancé de la maladie dont l'espérance de vie à plus ou moins court terme est restreinte à la perspective de la transplantation pulmonaire ».* (ANSM ; Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients traités par KAFTRIO et KALYDECO) (57).

Le PUT sera dans le cadre du CPC plus détaillé, incluant notamment des fiches de suivi (à 1, 2 mois puis semestrielles) avec des critères d'efficacité évaluant l'état clinique depuis le début du traitement. Nous retrouverons par exemple des mesures de spirométrie, de poids, de consommation d'antibiotiques, le ressenti du patient sur sa qualité de vie, etc...(58).

Le CPC sera octroyé le 18 mai 2022 dans l'indication concernée, apportant une option thérapeutique pour les patients à l'origine non éligibles.

## **b) PAXLOVID (nirmatrelvir / ritonavir)**

L'accès dérogatoire peut être également illustré dans les médicaments indiqués dans le COVID-19. Nous présenterons dans cette partie l'accès précoce pré-AMM de PAXLOVID (nirmatrelvir et ritonavir), octroyé dans le contexte de l'émergence de nouveaux variants, en particulier l'Omicron.

PAXLOVID est un antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale. La molécule nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique spécifique de la protéase 3C-like (3CL) des coronavirus, enzyme nécessaire à la réplication du virus. L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale. Les études de pharmacocinétique menées sur le nirmatrelvir ayant montré une demi-vie d'élimination terminale courte, PAXLOVID contient également du ritonavir, puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir.

Une demande d'AMM conditionnelle a été soumise le 10 décembre 2021 par le laboratoire auprès de l'agence européenne du médicament (EMA). Le 16 décembre 2021, dans le but de supporter l'utilisation éventuel de ce médicament avant l'AMM<sup>30</sup>, l'EMA a émis un avis favorable sur l'utilisation de Paxlovid en accès dérogatoire au niveau local.

Par la suite, l'ANSM s'alignera également sur la présomption d'efficacité. Selon l'ANSM, les données in vitro montrent une activité conservée de PAXLOVID contre les variants Alpha, Beta, Gamma, Delta et Lambda du SARS-CoV-2. Les données de l'activité antivirale contre le variant Omicron n'ont pas été fournies, cependant, au vu du mécanisme d'action, un impact significatif sur l'activité antivirale du PAXLOVID n'était pas attendu selon l'ANSM.

L'évaluation de l'efficacité clinique se basera sur l'analyse intermédiaire de l'étude EPIC-HR, étude de supériorité contrôlée versus placebo, dont le critère de jugement principal a été le taux d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès.

---

<sup>30</sup> Article 5(3) du Règlement (CE) 726/2004

La HAS se prononcera sur les critères d'éligibilité de la manière suivante :

### **Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter**

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

### **Existence de traitements appropriés**

Les comparateurs cliniquement pertinents de PAXLOVID identifiés sont les associations d'anticorps monoclonaux :

- casirivimab/imdevimab
- bamlanivimab/étésevimab
- sotrovimab
- REGKIRONA (regdanvimab) et VEKLURY (remdesivir) n'étant pas encore disponible, ni pris en charge en France, ils ne peuvent être considérés comme des traitements appropriés.

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante in vitro importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté.

Par ailleurs, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.

### **Mise en œuvre du traitement**

S'agissant d'une maladie infectieuse aiguë non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Le traitement doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

## Caractère présumé innovant de la spécialité

Au regard :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes atteints d'une forme légère à modérée de la COVID-19 qui ne nécessitent pas une supplémentation en oxygène et à risque d'évolution vers une forme sévère ;
- de la quantité d'effet du PAXLOVID en termes de réduction du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation ou décès) de 85,2 % chez les patients ayant des symptômes  $\leq$  5 jours avant la première dose ;
- des données virologiques suggérant une réduction importante de la charge virale par rapport au placebo ;
- des données in vitro suggérant une activité conservée du PAXLOVID vis-à-vis des variants circulants préoccupants, notamment le variant Omicron ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi concernant les risques identifiés : risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments, hépatotoxicité et risque de développement d'une résistance du VIH-1 ;
- de la simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé permettant une utilisation du produit en ambulatoire ;

PAXLOVID est un médicament est susceptible d'être innovant.

Le PUT-RD renseignera les cas de symptômes persistants, d'hospitalisation et de décès sur la base d'une fiche de suivi à J28. Il fera l'objet de trois rapports d'analyse des données collectées dans le cadre de l'AP. Malgré de nombreuses données manquantes<sup>31</sup>, les données recueillies n'étaient de nature à modifier le rapport bénéfice risque de PAXLOVID.

Lors de son évaluation la CT, octroiera une ASMR III au médicament. Aucune analyse économise ne sera déposée cependant par le laboratoire.

---

<sup>31</sup> Parmi 10520 patients inclus, l'information sur la dispensation n'était disponible que pour 4160 patients, et 655 fiches de suivi recueillies.

L'accès précoce prendra fin le 06 mai 2022, à la suite de son inscription au remboursement.

## Conclusion

Les accès dérogatoires français continuent d'évoluer afin de s'adapter aux exigences et besoins actuels. Après la refonte du système en juillet 2021, les accès précoces et compassionnels ont remplacé l'ancien dispositif d'ATUc, ATUn et RTU.

Les objectifs de cette réforme ont été multiples : simplifier l'ancien système devenu complexe, pérenniser le dispositif, accélérer la mise à disposition des traitements, garantir une cohérence des évaluations, et tirer profit de l'opportunité des données en vrai vie.

Nous avons appréhendé ces différentes nouvelles mesures à travers notre état des lieux, et avons pu observer le succès de cette réforme au vu de la sollicitation importante de la part des industriels et des professionnels de santé, avec une centaine de décisions rendues pour l'accès précoce, et le double pour les accès compassionnels.

Cet état des lieux nous a permis également de dresser une synthèse des différentes autorisations octroyées après 18 mois d'implémentation. La simplification des critères d'octroi et la mise à disposition plus rapide des traitements semblent être un pari réussi pour la réforme, où nous pouvons noter un respect des différents délais réglementaires.

Toutefois, un recul plus important est nécessaire, plus particulièrement sur les cohérences des évaluations et l'efficacité du système, où peu de changements sont à observer pour l'instant. Il en est de même quant à l'utilisation de ces données en vraie vie générées dans le cadre de l'accès dérogatoire.

Enfin, l'illustration de cette réforme a été effectuée avec l'exemple d'un traitement dans une maladie rare, la mucoviscidose, et dans une problématique de santé publique majeure avec le COVID-19. Ils mettaient en exergue des cas où l'accès précoce et compassionnel ont permis de mettre à disposition des traitements avant leur remboursement ou leur AMM.

Il serait intéressant d'étudier comment l'accès précoce et compassionnel s'articulera avec les problématiques à venir, avec par exemple l'émergence des thérapies de plus en plus coûteuses, les thérapies géniques au financement particulier, ou des nouveaux dispositifs d'accès au marché, comme l'accès direct.

## Annexe 1 : Extraction des décisions rendues pour les AAP1

Spécialité	DCI	Indication	Aire thérapeutique	Collège HAS
[177Lu]LU- PSMA-617	Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan (PSMA-617)	Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
BREYANZI	Lisocabtagene Maraleucel	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	Oncologie et oncohématologie	Partiel
		Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB)		
		Lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB)		
		Lymphome folliculaire		
CICLOGRAFT	Ciclosporine	Rejet de greffe	Transplantation	Octroyé
CICLOGRAFT	Ciclosporine	Rejet de greffe	Transplantation	Non octroyé
CRYSVITA	Burosumab	Ostéomalacie	Système musculosquelettique	Octroyé
		Hypophosphatémie		
DUPIXENT	Dupilumab	Œsophagite	Système digestif	Non octroyé
DUPIXENT	Dupilumab	Prurigo	Dermatologie	Octroyé
DUPIXENT	Dupilumab	Dermatite - Dermite atopique	Dermatologie	Octroyé
ENHERTU	Trastuzumab deruxtecan	Cancer du sein HER2-positif	Oncologie et oncohématologie	Partiel
ENHERTU	Trastuzumab deruxtecan	Cancer de la jonction oeso-gastrique	Oncologie et oncohématologie	Partiel
		Cancer gastrique		
ENHERTU	Trastuzumab deruxtecan	Cancer du sein HER2-positif	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
EVUSHELD	Tixagevimab / Cilgavimab	COVID-19	Infectiologie	Partiel
IMCIVREE	Setmelanotide	Obésité	Métabolisme	Octroyé
IMFINZI	Durvalumab	Cancer des voies biliaires / Cholangiocarcinome	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
JAKAVI	Ruxolitinib	Maladie du greffon contre l'hôte	Transplantation	Octroyé
KAPRUVIA	Difélikéfaline	Prurit urémique	Néphrologie	Octroyé
KEYTRUDA	Pembrolizumab	Cancer du sein triple négatif	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
KIMOZO	Témozolomide	Neuroblastomes	Oncologie et oncohématologie	Partiel
LAGEVRIO	Molnupiravir	COVID-19	Infectiologie	Non octroyé
LEUKOTAC	Inolimomab	Rejet de greffe	Transplantation	Non octroyé

<b>LYNPARZA</b>	Olaparib	Cancer du sein HER2-négatif	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>PAXLOVID</b>	Nirmatrelvir / Ritonavir	COVID-19	Infectiologie	Octroyé
<b>PRIMAQUINE</b>	primaquine	Paludisme	Infectiologie	Octroyé
<b>RIZVERTI (NT-300)</b>	Nitazoxanide	COVID-19	Infectiologie	Non octroyé
<b>RONAPREVE</b>	Casirivimab / Imdevimab	COVID-19	Infectiologie	Partiel
<b>RONAPREVE</b>	Casirivimab / Imdevimab	COVID-19	Infectiologie	Octroyé
<b>SCEMBLIX</b>	Asciminib	Leucémie myéloïde chronique (LMC)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>TEBENTAFUSP IMMUNOCORE</b>	Tebentafusp	Mélanome uvéal	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>TEZSPIRE</b>	Tezepelumab	Asthme	Respiratoire	Non octroyé
<b>TIBSOVO</b>	Ivosidenib	Cancer des voies biliaires / Cholangiocarcinome	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>TRODELVY</b>	Sacituzumab govitecan	Cancer du sein triple négatif	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>ULTOMIRIS</b>	Ravulizumab	Myasthenie Gravis (gMG)	Maladie rare	Partiel
<b>VYVGART</b>	efgartigimod alfa	Myasthenie Gravis (gMG)	Maladie rare	Partiel
<b>XALKORI</b>	Crizotinib	Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>XAV-19</b>	Immunoglobuline G	COVID-19	Infectiologie	Non octroyé
<b>XENPOZYME</b>	Olipudase alfa	Déficit en sphingomyélinase	Maladie rare	Partiel
<b>YESCARTA</b>	Axicabtagene ciloleucel	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>YESCARTA</b>	Axicabtagene ciloleucel	Lymphome folliculaire	Oncologie et oncohématologie	Octroyé

Spécialité	HTA	Remboursement	SMR	ASMR	Durée décision AAP (jours)
[177LU]LU- PSMA-617	-	-	-	-	82
<b>BREYANZI</b>	-	-	-	-	122
<b>CICLOGRAFT</b>	-	-	-	-	84
<b>CICLOGRAFT</b>	-	-	-	-	112
<b>CRYSVITA</b>	-	-	-	-	87
<b>DUPIXENT</b>	-	-	-	-	15
<b>DUPIXENT</b>	-	-	-	-	79

<b>DUPIXENT</b>	-	-	-	-	149
<b>ENHERTU</b>	-	-	-	-	80
<b>ENHERTU</b>	-	-	-	-	84
<b>ENHERTU</b>	-	-	-	-	84
<b>EVUSHELD</b>	Partiel	-	Important	III	31
<b>IMCIVREE</b>	-	-	-	-	84
<b>IMFINZI</b>	-	-	-	-	104
<b>JAKAVI</b>	Oui	-	Important	IV	126
<b>KAPRUVIA</b>	Oui	-	Modéré	IV	71
<b>KEYTRUDA</b>	Oui	-	Important	IV	84
<b>KIMOZO</b>	-	-	-	-	122
<b>LAGEVRIO</b>	-	-	-	-	20
<b>LEUKOTAC</b>	-	-	-	-	73
<b>LYNPARZA</b>	-	-	-	-	104
<b>PAXLOVID</b>	Oui	Remboursé	Important	III	13
<b>PRIMAQUINE</b>	-	-	-	-	63
<b>RIZVERTI (NT-300)</b>	-	-	-	-	148
<b>RONAPREVE</b>	Partiel	-	Important	III	9
<b>RONAPREVE</b>	Partiel	-	Insuffisant	NA	9
<b>SCEMBLIX</b>	Oui	-	Important	IV	72
<b>TEBENTAFUSP IMMUNOCORE</b>	-	-	-	-	142
<b>TEZSPIRE</b>	Oui	-	Important	IV	98
<b>TIBSOVO</b>	-	-	-	-	112
<b>TRODELVY</b>	Oui	-	Important	III	27
<b>ULTOMIRIS</b>	-	-	-	-	83
<b>VYVGART</b>	Partiel	-	Important	IV	115
<b>XALKORI</b>	-	-	-	-	73
<b>XAV-19</b>	-	-	-	-	119

<b>XENPOZYME</b>	Oui	-	Important	III	69
<b>YESCARTA</b>	-	-	-	-	83
<b>YESCARTA</b>	-	-	-	-	112

## Annexe 2 : Extraction des décisions rendues pour les AAP2

Spécialité	DCI	Indication	Aire thérapeutique	Collège
<b>ABECMA</b>	Idecabtagene vicleucel	Myélome multiple	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>ADTRALZA</b>	Tralokinumab	Dermatite - Dermite atopique	Dermatologie	Non octroyé
<b>AMVUTTRA</b>	vutrisiran	Amylose à transthyrétine héréditaire	Maladie rare	Octroyé
<b>ASPAVELI</b>	Pegcetacoplan	Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)	Hématologie et organes hématopoïétiques	Partiel
<b>ATGAM</b>	Immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain	Aplasie médullaire acquise sévère	Hématologie et organes hématopoïétiques	Octroyé
<b>AYVAKYT</b>	Avapritinib	Mastocytose (systémique)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
		Leucémie à mastocytes		
<b>BIMZELX</b>	Bimekizumab	Psoriasis	Dermatologie	Non octroyé
<b>BRUKINSA</b>	Zanubrutinib	Macroglobulinémie de Waldenström (MW)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>CARVYKTI</b>	Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)	Myélome multiple	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>EVUSHELD</b>	tixagévimab/cilgavimab	COVID-19	Infectiologie	Octroyé
<b>FILSUVEZ</b>	Extrait d'écorce de bouleau	Cicatrisation des plaies et lésions traumatiques	Dermatologie	Non octroyé
		Epidermolyse bulleuse dystrophique		
<b>FORXIGA</b>	Dapagliflozin	Insuffisance rénale chronique (IRC)	Néphrologie	Octroyé
<b>GAVRETO</b>	Pralsetinib	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>IDEFIRIX</b>	Imlifidase	Transplantation rénale	Transplantation	Octroyé
<b>IMCIVREE</b>	Setmelanotide	Obésité	Métabolisme	Octroyé
<b>JARDIANCE</b>	Empagliflozine	Insuffisance cardiaque (IC)	Cardiologie	Partiel
<b>KAFTRIO (en association avec KALYDECO)</b>	Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor (+ Ivacaftor)	Mucoviscidose	Maladie rare	Octroyé
<b>KALYDECO (en association avec KAFTRIO)</b>	Ivacaftor (+ Tezacaftor / Ivacaftor / Elexacaftor)	Mucoviscidose	Maladie rare	Octroyé
<b>KEYTRUDA</b>	Pembrolizumab	Cancer du sein triple négatif	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>KEYTRUDA</b>	Pembrolizumab	Cancer de l'oesophage	Oncologie et oncohématologie	Octroyé

		Cancer de la jonction oeso-gastrique		
<b>KEYTRUDA</b>	Pembrolizumab	Cancer du col de l'uterus	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>KEYTRUDA (en association avec LENVIMA)</b>	Pembrolizumab (+ Lenvatinib)	Cancer de l'endomètre	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>KYMRIAH</b>	Tisagenlecleucel	Lymphome folliculaire	Oncologie et oncohématologie	Partiel
		Thérapie génique		
<b>LENVIMA (en association à KEYTRUDA)</b>	Lenvatinib (+ Pembrolizumab)	Cancer de l'endomètre	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>LIBMELDY</b>	Atidarsagen autotemcel	Leucodystrophie métachromatique	Maladie rare	Octroyé
		Thérapie génique		
<b>LIBMELDY</b>	atidarsagene autotemcel	Leucodystrophie	Maladie rare	Octroyé
<b>LUMYKRAS</b>	Sotorasib	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>MINJUVI</b>	Tafasitamab	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>NEXVIADYME</b>	Avalglucosidase alfa	Maladie de Pompe	Maladie rare	Octroyé
<b>ONTOZRY</b>	Cenobamate	Epilepsie partielle	Neurologie	Octroyé
<b>ONUREG</b>	Azacitidine oral	Leucémie aiguë myéloïde/Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>OPDIVO</b>	Nivolumab	Cancer urothélial / Cancer de la vessie	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>OPDIVO</b>	Nivolumab	Cancer de la jonction oeso-gastrique / Cancer gastrique	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>OPDIVO</b>	Nivolumab	Cancer de l'oesophage	Oncologie et oncohématologie	Partiel
		Cancer de la jonction oeso-gastrique		
<b>OPDIVO (en association avec YERVOY)</b>	Nivolumab (+ Ipilimumab)	Cancer colorectal métastatique (CCRm)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>OPDIVO (en association avec YERVOY)</b>	Nivolumab (+ Ipilimumab)	Mésothéliome pleural malin (MPM)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>OXBRYTA</b>	Voxelotor	Drépanocytose	Hématologie et organes hématopoïétiques	Partiel
<b>PADCEV</b>	Enfortumab vedotin	Cancer urothélial / Cancer de la vessie	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>QINLOCK</b>	Ripretinib	Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>RADELUMIN</b>	[18F]PSMA-1007	Cancer de la prostate (tous types)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>RETSEVMO</b>	Selpercatinib	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé

<b>RETSEVMO</b>	Selpercatinib	Cancer médullaire de la thyroïde (MTC)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>RINVOQ</b>	Upadacitinib	Dermatite - Dermite atopique	Dermatologie	Octroyé
<b>RONAPREVE</b>	Casirivimab / Imdevimab	COVID-19	Infectiologie	Octroyé
<b>RYBREVANT</b>	Amivantamab	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>SPHEROX</b>	Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains	Lésions cartilagineuses	Système musculosquelettique	Non octroyé
<b>SUNLENCA</b>	Iénacapavir	VIH	Infectiologie	Octroyé
<b>TABRECTA</b>	Capmatinib	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>TAVNEOS</b>	Avacopan	Vascularite	Hématologie et organes hématopoïétiques	Octroyé
<b>TECENTRIQ</b>	Atezolizumab	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>TECVAYLI</b>	Teclistamab	Myélome multiple	Oncologie et oncohématologie	Partiel
<b>TEZSPIRE</b>	Tezepelumab	Asthme	Pneumologie	Non octroyé
<b>UPLIZNA</b>	Inebilizumab	Neuromyérite optique (NMO/NMOSD)	Maladie rare	Octroyé
<b>UPSTAZA</b>	Eladocagene exuparvovec	Déficits enzymatiques	Métabolisme	Octroyé
<b>VENCLYXTO</b>	Venetoclax	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>VERZENIOS</b>	Abemaciclib	Cancer du sein HER2-négatif / RH-positif	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>VORAXAZE</b>	Glucarpidase	Intoxication	Toxicologie	Octroyé
<b>VOXZOGO</b>	Vosoritide	Achondroplasie	Maladie rare	Octroyé
<b>WEGOVY</b>	Semaglutide injectable	Obésité	Métabolisme	Octroyé
<b>XARELTO</b>	Rivaroxaban	Événements thromboemboliques veineux (ETEVE)	Hématologie et organes hématopoïétiques	Octroyé
<b>XEVUDY</b>	Sotrovimab	COVID-19	Infectiologie	Partiel
<b>YERVOY (en association avec OPDIVO)</b>	Ipilimumab	Cancer colorectal métastatique (CCRm)	Oncologie et oncohématologie	Non octroyé
<b>YERVOY (en association avec OPDIVO)</b>	Ipilimumab	Mésothéliome pleural malin (MPM)	Oncologie et oncohématologie	Octroyé
<b>ZOKINVY</b>	Lonafarnib	Progéria (Syndrome de Hutchinson-Gilford)	Maladie rare	Octroyé

<b>Spécialité</b>	<b>HTA</b>	<b>Remboursement</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR</b>	<b>Durée décision</b>
-------------------	------------	----------------------	------------	-------------	-----------------------

<b>ABECMA</b>	Oui	-	Important	V	77
<b>ADTRALZA</b>	Partiel	dans une partie de l'indication	Important	V	55
<b>AMVUTTRA</b>	Oui	-	Important	V	66
<b>ASPAVELI</b>	Partiel	-	Important	III	61
<b>ATGAM</b>	Oui	-	Important	IV	81
<b>AYVAKYT</b>	Oui	-	Faible	IV	58
<b>BIMZELX</b>	Partiel	dans une partie de l'indication	Important	IV	69
<b>BRUKINSA</b>	Negatif	Non	Insuffisant	NA	62
<b>CARVYKTI</b>	Oui	-	Important	V	94
<b>EVUSHELD</b>	Oui	-	Important	III	28
<b>FILSUVEZ</b>	-	-	-	-	73
<b>FORXIGA</b>	Partiel	Remboursé	Important	III	56
<b>GAVRETO</b>	Partiel	-	Faible	V	69
<b>IDEFIRIX</b>	Oui	-	Important	III	68
<b>IMCIVREE</b>	Oui	-	Important	V	96
<b>JARDIANCE</b>	Oui	-	Important	IV	81
<b>KAFTRIO (en association avec KALYDECO)</b>	Oui	-	Important	II	42
<b>KALYDECO (en association avec KAFTRIO)</b>	Oui	-	Important	II	42
<b>KEYTRUDA</b>	Oui	-	Important	III	35
<b>KEYTRUDA</b>	Partiel	-	Important	III	82
<b>KEYTRUDA</b>	Oui	-	Important	III	86
<b>KEYTRUDA (en association avec LENVIMA)</b>	Oui	-	Important	III	48
<b>KYMRIAH</b>	En cours	-	-	-	42
<b>LENVIMA (en association à KEYTRUDA)</b>	Oui	-	Important	III	82
<b>LIBMELDY</b>	Partiel	-	Important	III	33
<b>LIBMELDY</b>	Oui	-	Important	III	83
<b>LUMYKRAS</b>	Oui	-	Faible	V	65
<b>MINJUVI</b>	Partiel	-	Important	V	104

<b>NEXVIADYME</b>	Oui	-	Important	V	87
<b>ONTOZRY</b>	Oui	Remboursé	Important	V	90
<b>ONUREG</b>	Oui	Remboursé	Important	III	48
<b>OPDIVO</b>	En cours	-	-	-	62
<b>OPDIVO</b>	Oui	-	Important	III	64
<b>OPDIVO</b>	Partiel	-	Important	IV	80
<b>OPDIVO (en association avec YERVOY)</b>	Partiel	dans une partie de l'indication	Modéré	V	54
<b>OPDIVO (en association avec YERVOY)</b>	Oui	Remboursé	Important	IV	48
<b>AXBRYTA</b>	Partiel	-	Faible	V	90
<b>PADCEV</b>	Oui	-	Important	IV	49
<b>QINLOCK</b>	Oui	-	Important	III	57
<b>RADELUMIN</b>	Oui	Remboursé	Important	IV	90
<b>RETSEVMO</b>	Oui	-	Faible	V	63
<b>RETSEVMO</b>	Oui	-	Faible	V	86
<b>RINVOQ</b>	Partiel	dans une partie de l'indication	Important	IV	35
<b>RONAPREVE</b>	Partiel	-	Important	III	76
<b>RYBREVANT</b>	Negatif	Non	Insuffisant	NA	86
<b>SPHEROX</b>	-	Non	-	-	108
<b>SUNLENCA</b>	Oui	-	Important	III	65
<b>TABRECTA</b>	-	-	-	-	110
<b>TAVNEOS</b>	Oui	-	Important	IV	80
<b>TECENTRIQ</b>	-	-	Insuffisant	-	141
<b>TECVAYLI</b>	-	-	-	-	97
<b>TEZSPIRE</b>	Oui	-	Important	IV	62
<b>UPLIZNA</b>	En cours	-	-	-	9
<b>UPSTAZA</b>	Oui	-	Important	III	65
<b>VENCLYXTO</b>	Partiel	-	Important	IV	87
<b>VERZENIOS</b>	Negatif	Non	Insuffisant	NA	56

<b>VORAXAZE</b>	Oui	-	Important	IV	80
<b>VOXZOGO</b>	Oui	Remboursé	Important	III	70
<b>WEGOY</b>	Partiel	-	Important	V	91
<b>XARELTO</b>	Oui	Remboursé	Important	V	23
<b>XEVUDY</b>	Partiel	-	Important	III	122
<b>YERVOY (en association avec OPDIVO)</b>	Partiel	dans une partie de l'indication	Modéré	V	54
<b>YERVOY (en association avec OPDIVO)</b>	Oui	Remboursé	Important	IV	48
<b>ZOKINVY</b>	-	-	-	-	38

### Annexe 3 : Extraction des décisions rendues pour les AAC

Spécialité	DCI	Indication	Aires thérapeutiques
<b>Keveyis</b>	Dichlorphenamide	Paralysie Périodique	Maladies rares
<b>Vonjo</b>	Pacritinib	Splénomégalie myéloïde (myélofibrose primitive ou métaplasie myéloïde)	Oncologie et oncohématologie
<b>Adavosertib</b>	Adavosertib (AZD1775)	NA	NA
<b>Alinia</b>	Nitazoxanide	Cryptosporidiose	Infectiologie
<b>Alpelisib</b>	Alpelisib	Syndrome de CLOVES	Maladies rares
<b>Alphagan</b>	Brimonidine tartrate	Glaucome primitif à angle ouvert	Ophthalmologie
<b>Amantadine</b>	Chlorhydrate d'amantadine	Syndrome catatonique	Neurologie
<b>Amenalief</b>	amenamevir	Infection à HSV	Infectiologie
<b>Amglidia</b>	Glibenclamide	Diabète sucré sans précision	Métabolisme
<b>Amizal</b>	idebenone	Ataxie de Friedreich	Maladies rares
<b>Ammonul</b>	Phenylacetate de sodium / benzoate de sodium	Coma hyperammonémique (hyperammonémie primaire ou secondaire)	Maladies rares
<b>Antaxone</b>	Naltrexone (chlorhydrate)	Autisme infantile	Neurologie
<b>Anticholium</b>	Physostigmine (salicylate)	Intoxication alcaloïde, intoxication à l'amanite	Toxicologie
<b>Antitoxine</b>	Immunoglobuline antidiphthérique d'origine équine	Diphthérie	Infectiologie
<b>Antivypmin</b>	Immunoglobulines d'origine équine	Intoxication aux venins de serpents	Toxicologie
<b>Arimoclomol</b>	Arimoclomol citrate	Maladie de Niemann Pick de type C	Maladies rares
<b>ATB200</b>	cipaglucosidase alfa	Thésaurismose glyco-génique (maladie de Pompe)	Maladies rares
<b>Ativan</b>	Lorazepam	Syndrome catatonique	Maladies rares

<b>Attentin</b>	Dexamphétamine	Narcolepsie, insomnie	Autres
<b>Bactériophages</b>	Bactériophages anti- <i>Staphylococcus aureus</i> PP1493 & Bactériophages anti- <i>Staphylococcus aureus</i> PP1815	Infections osseuses et ostéoarticulaires graves documentées à <i>Staphylococcus aureus</i>	Infectiologie
<b>Balversa</b>	Erdafitinib	Carcinome urothélial	Oncologie et oncohématologie
<b>BAT,</b>	Antitoxine Botulique Equine Heptavalente (A, B, C, D, E, F, G)	Botulisme	Toxicologie
<b>Beleodaq</b>	Belinostat	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Biobag,</b>	Larves de <i>Lucilia sericata</i>	Détersion des plaies chroniques fibrinonécrotiques	Dermatologie
<b>BMS-986158</b>		Carcinome	Oncologie et oncohématologie
<b>BO-112</b>	BO-112	Mélanome de l'oreille	Oncologie et oncohématologie
<b>Bothrofav</b>	Fragments F(ab') <sub>2</sub> d'immunoglobulines T antivenin d'origine équine	Envenimation de serpent	Toxicologie
<b>Brolene</b>	Propamidine (isethionate)	Kératite amibienne, abcès cornéen	Ophtalmologie
<b>Bupivacaine</b>	Bupivacaïne	Douleur, soins palliatifs	Douleur et inflammation
<b>Campath</b>	Alemtuzumab	GVH	Infectiologie
<b>Carnitene</b>	Lévocarnitine	NA	NA
<b>Casirivimab</b>	Casirivimab et imdevimab	COVID-19	Infectiologie
<b>CB-103 50</b>		Adénocarcinome	Oncologie et oncohématologie
<b>CF</b>	Exebacase	Infection localisée à Staph Méti R	Infectiologie
<b>Chloral</b>	chloral hydrate	Sédation dans le cadre d'EFR	Autres

<b>Ciclograft</b>	Ciclosporine	Kératite	Ophtalmologie
<b>Cidofovir</b>	Cidofovir	Infection à adénovirus	Infectiologie
<b>Concizumab</b>	Concizumab	Hémophilie B (carence héréditaire en facteur IX)	Hématologie
<b>Crenolanib</b>	Crenolanib	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Cycloserine</b>	Cycloserine	Tuberculose	Infectiologie
<b>CYT</b>	Interleukine 7	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (liée au VIH)	Infectiologie
<b>Cytotect</b>	Immunoglobuline humaine CMV	Infection à CMV	Infectiologie
<b>Dabrafenib</b>	Dabrafenib	Gliome, glioblastome ou neuroblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Dalacin</b>	Clindamycine	Autre	Infectiologie
<b>Dapsone</b>	Dapsone	Dermatoses à médiation neutrophilique	Dermatologie
<b>Demser</b>	Metyrosine	Pheochromocytome	Oncologie et oncohématologie
<b>Desuric</b>	Benzbromarone	Goutte	Métabolisme
<b>Dexsol</b>	Dexaméthasone phosphate	Corticothérapie	Immunologie
<b>Dezacor</b>	Deflazacort	Dystrophie musculaire (de Duchenne)	Maladies rares
<b>Didronel</b>	Étidronate	Microlithiase alvéolaire pulmonaire	Maladies rares
<b>Dodecavit</b>	Hydroxocobalamine (acetate)	Maladies héréditaires du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12	Maladies rares
<b>Dops</b>	Droxydopa	Hypotension orthostatique primitive	Cardiologie
<b>Doribax</b>	Doripeneme	Méningites à Pseudomonas aeruginosa	Infectiologie
<b>Dronabinol</b>	Dronabinol	Douleur neuropathique	Douleur et inflammation
<b>Edrophonium</b>	Edrophonium chlorure	Myasthénie, surdosage en anticholinestérasique	Autres
<b>Elmisol</b>	Levamisole	Sevrage de la corticothérapie	Métabolisme
<b>Elranatamab</b>	Elranatamab (PF06863135)	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie

<b>Emcitate</b>	Tiratricol	déficit en MTC8	Maladies rares
<b>Emsam</b>	Selegiline	Dépression sévère	Neurologie
<b>Endari</b>	L- glutamine	NA	NA
<b>Epanutin</b>	Phénytoïne	Epilepsies généralisées ou partielles	Neurologie
<b>Ephedrine</b>	Ephedrine hydrochloride	Myasthénie congénitale	Autres
<b>Exkivity</b>	Mobocertinib (TAK-788)	Cancer bronchique (tout type)	Oncologie et oncohématologie
<b>Fadraciclib</b>	Fadraciclib (CYC065)	NA	NA
<b>Furadantin</b>	Nitrofurantoïne	Infection urinaire non compliquée	Infectiologie
<b>Gabaliquid</b>	Gabapentine	Neuropathie, épilepsie	Neurologie
<b>Glofitamab</b>	glofitamab	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>GSK2982772</b>	GSK2982772	Syndrome autoinflammatoire lié à une mutation (Sharpin)	Maladies rares
<b>Gutron</b>	Midodrine	Amyotrophies spinales héréditaires	Maladies rares
<b>Haemate</b>	Facteur VIII, Facteur von Willebrand	Induction de tolérance immune	Hématologie
<b>Hexalen</b>	Altretamine	Cancer de l'ovaire	Oncologie et oncohématologie
<b>Humatin</b>	Paromomycine (sulfate)	Cryptosporidiose	Parasitologie
<b>Humulin</b>	Insuline humaine concentrée biosynthétique	Diabète Insulino Dépendant	Métabolisme
<b>Idhifa</b>	Enasidenib	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Immuseven</b>	Facteur VII de la coagulation humain	Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques	Hématologie
<b>Impavido</b>	Miltéfosine	Leishmaniose viscérale	Parasitologie
<b>Imunovir</b>	inosine acedoben dimepranol	Panencéphalite subaiguë sclérosante	Infectiologie

<b>Indocin</b>	Indometacine	Arthrite juvénile idiopathique, diabète, tubulopathie	Autres
<b>Inodrodib</b>	Inodrodib	Sarcome	Oncologie et oncohématologie
<b>Inoscorpi</b>	Fragments d'immunoglobulines équine F(ab') <sub>2</sub> antivenin polyvalent de scorpion	Piqûre de scorpion	Toxicologie
<b>Inoserp</b>	Fragments F(ab') <sub>2</sub> d'immunoglobulines spécifiques équine anti venins de serpents	Envenimation de serpent	Toxicologie
<b>Inoserp</b>	Antivenin de serpent polyvalent F(ab') <sub>2</sub> de haute spécificité immunothérapeutique	Envenimation de serpent	Toxicologie
<b>Invac-1</b>	Invac-1	Gliome, glioblastome ou neuroblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Iptacopan</b>	Iptacopan	NA	NA
<b>Irenat</b>	Perchlorate de sodium	Diagnostic hypothyroïdie congénitale	Métabolisme
<b>Istodax,</b>	Romidepsine	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Ivomec</b>	Ivermectine	Anguillulose	Parasitologie
<b>Ivosidenib</b>	Ivosidenib	Gliome, glioblastome ou neuroblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Kaliumbromid</b>	Potassium (bromure)	Syndrome de Dravet	Maladies rares
<b>Kedrion</b>	Plasminogen humain	Conjonctivite ligneuse	Ophtalmologie
<b>Kimozo</b>	Témazolomide	Gliome, glioblastome ou neuroblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Krintafel</b>	Tafenoquine	Paludisme à Plasmodium ovale	Infectiologie
<b>KTE-X19</b>	cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Lafepe</b>	Benznidazole	Maladie de Chagas	Parasitologie
<b>Lampit</b>	Nifurtimox	Maladie de Chagas, trypanosomiase	Parasitologie

<b>L-Arginine</b>	L-Arginine hydrochlorid	Coma hyperammonémique, stimulation de la GH	Métabolisme
<b>Legalon-Sil</b>	Silibinine	Intoxication à la lépiote brune	Mycologie
<b>Leniolisib</b>	Leniolisib (CDZ173)	NA	NA
<b>Leshcutan</b>	Paromomycine	Leishmaniose cutanée	Parasitologie
<b>Leukine</b>	Sargramostim	Proteinose alvéolaire	Maladies rares
<b>Levofloxacin</b>	Levofloxacin	Infection à staphylocoques	Infectiologie
<b>Lioréal</b>	Baclofène	Contractures spastiques	Neurologie
<b>Lonafarnib</b>	Lonafarnib	Hépatite D	Infectiologie
<b>Lumevoq</b>	GS010, lénadogène nolparavec, rAAV2/2-ND4	Atrophie optique (Leber)	Maladies rares
<b>Lurbinectedin</b>	Lurbinectedin	Cancer bronchique (tout type)	Oncologie et oncohématologie
<b>LXH254</b>	LXH254	Mélanocytome muté NRAS	Oncologie et oncohématologie
<b>MaaT013,</b>	Microbiote Fécal Allogénique, pool	Maladie du greffon contre l'hôte	Immunologie
<b>Malacef</b>	Artesunate	Paludisme, CMV	Parasitologie
<b>Maralixibat</b>	Maralixibat Chlorure	Maladie toxique du foie avec cholestase	Système digestif
<b>Maribavir</b>	Maribavir	Infection à CMV	Infectiologie
<b>Marqibo</b>	Vincristine Liposomale	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>MAS825</b>	MAS825	NA	NA
<b>MB-CART2019.1</b>	Zamtocabtagene autoleucel	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Mephenon</b>	Méthadone (chlorhydrate de)	Douleurs cancéreuses	Douleur et inflammation
<b>Mestinon</b>	Pyridostigmine (bromure)	Myasthénie, surdosage en anticholinestérasique	Autres
<b>Méthotrexate</b>	Méthotrexate	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Miglustat</b>	miglustat	Thésaurismose glycoligénique (maladie de Pompe)	Maladies rares

<b>MIN-102,</b>	leriglitzone	NA	NA
<b>Mirvetuximab</b>	Mirvetuximab soravtansine	NA	NA
<b>Mitosol</b>	Mitomycine	Chirurgie du glaucome	Ophthalmologie
<b>MT-1621,</b>	deoxycytidine et deoxythymidine	Myopathie mitochondriale, MELAS syndrome	Maladies rares
<b>Myocholine</b>	Béthanéchol (chlorure)	Rétention, atonie vésicale	Néphrologie
<b>Nardelzine</b>	Phenelzine (sulfate)	Dépression sévère	Psychiatrie
<b>Natacyn</b>	Natamycine	Infection oculaire fongique	Mycologie
<b>Natriumthiosulfat</b>	Thiosulfate de sodium	Autres dermatomyosites	Maladies rares
<b>Neostigmina</b>	Néostigmine (bromure)	Myasthénie, atonie musculaire	Autres
<b>Neoton</b>	Creatine phosphate	Leucodystrophie	Neurologie
<b>Nife-Par</b>	Nifédipine	Hypertension artérielle	Cardiologie
<b>Nimotop</b>	Nimodipine	Occlusion et sténose des artères précérébrales	Cardiologie
<b>Nirogacestat</b>	Nirogacestat	Tumeur desmoïde	Oncologie et oncohématologie
<b>Nitroprussiate</b>	Nitroprussiate	Choc cardiogénique, insuffisance cardiaque, phéochromocytome	Cardiologie
<b>Nolotil</b>	Metamizole magnesium	Douleurs cancéreuses	Douleur et inflammation
<b>Novalgine</b>	métamizole sodique	Autre	Douleur et inflammation
<b>Nuplazid</b>	pimavansérine	Hallucinations et délires associés aux troubles psychotiques de la maladie de Parkinson	Neurologie
<b>Ocytocine</b>	Ocytocine	traitement des nouveaux-nés et nourrissons atteints du syndrome de Prader-Willi	Maladies rares
<b>Ospolot</b>	Sultiame	Epilepsie	Neurologie
<b>Oxandrolone</b>	Oxandrolone	Cachexie des grands brûlés	Nutrition
<b>Panretin</b>	Alitretinoïn	Sarcome de Kaposi	Dermatologie
<b>Pas-Fatol</b>	Acide aminosalicylique	Tuberculose	Infectiologie

<b>PDP-Isoniazid</b>	Isoniazide	Tuberculose	Infectiologie
<b>Pedmark</b>	Sodium Thiosulfate	Prophylaxie de l'ototoxicité du cisplatine	ORL
<b>Pegzilarginase</b>	Pegzilarginase	Déficit en Arginase 1 (ARG1-D)	Maladies rares
<b>Pentaglobin</b>	Immunoglobuline humaine	Autre	Immunologie
<b>Petinimid</b>	Ethosuximide	Epilepsie, absences	Neurologie
<b>Pevoidenistat</b>	Pévonedistat	NA	NA
<b>Phosphate</b>	Phosphate	Rachistisme, hypophosphastémie, diabète	Métabolisme
<b>Pluvicto</b>	Lutécium (177Lu) vipivotide tetraxetan	Cancer de la prostate	Oncologie et oncohématologie
<b>PMS</b>	Chlorhydrate d'oxybutynine	Trouble de la miction, hypersudation	Néphrologie
<b>Pocapavir</b>	pocapavir	Infection à enterovirus	Infectiologie
<b>Potaba</b>	Potassium (paraaminobenzoate)	Maladie de La Peyronie	Urologie
<b>Poziotinib</b>	Poziotinib	Tumeur maligne des bronches et du poumon	Oncologie et oncohématologie
<b>Predforte</b>	Prednisolone (acetate)	Kératite, conjonctivite	Ophthalmologie
<b>Prefolic</b>	5 méthyl-tétrahydrofolate	Déficit intra cérébral en folates	Maladies rares
<b>Pridopidine</b>	Pridopidine	Chorée de Huntington	Neurologie
<b>Primaquine</b>	Primaquine (diphosphate)	Paludisme, pneumocystose	Parasitologie
<b>Pritelivir</b>	Pritelivir	Infection à HSV	Infectiologie
<b>Proglycem</b>	Diazoxide	Hyperinsulinisme	Métabolisme
<b>Propranolol</b>	Propranolol	Cardiomyopathie	Cardiologie
<b>PSMA-11</b>	DKFZ-PSMA-11	Tumeur maligne de la prostate	Oncologie et oncohématologie
<b>Radicut</b>	Edaravone	Sclérose latérale amyotrophique (Maladie de Charcot)	Neurologie

<b>REP</b>	Complexe magnésique de REP 2139	Hépatite virale chronique B avec agent delta	Infectiologie
<b>Repotrectinib</b>	Repotrectinib	Tumeur solide	Oncologie et oncohématologie
<b>Restasis</b>	Ciclosporine	Kératite	Ophthalmologie
<b>Revcovi,</b>	Elapegamase-IvIr recombinante	Syndrome d'immunodéficience combinée (déficit en ADA)	Maladies rares
<b>Rezurock,</b>	Belumosudil	Autre	Transplantation
<b>Rezzayo</b>	Rezafungine	Candidose invasive	Infectiologie
<b>Rimso-50</b>	diméthyl sulfoxyde	Cystite interstitielle	Infectiologie
<b>Rozanolixizumab</b>	Rozanolixizumab	Myasthénie	Maladies rares
<b>Salbumol</b>	Salbutamol	Amyotrophie spinale	Maladies rares
<b>Samyr</b>	Ademetionine	NA	NA
<b>Scorpifav,</b>	Immunoglobuline équine antivenin de scorpion : fragments f(ab') <sub>2</sub>	Piqûre de scorpion	Toxicologie
<b>Selinexor</b>	Selinexor	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Selitrectinib</b>	Selitrectinib (Loxo-195)	Tumeur solide	Oncologie et oncohématologie
<b>Sirdalud</b>	Tizanidine	Spasticité médullaire	Appareil locomoteur
<b>Skyrizi</b>	Risankizumab	Maladie de Crohn	Appareil digestif
<b>Sohonos</b>	Palovarotène	Autre	Hématologie
<b>Sonidegib</b>	Sonidegib	Médulloblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Strattera</b>	Atomoxetine	Trouble de l'attention, pathologies cardiovasculaires, glaucome, phéochromocytome	Autres
<b>Sucraid</b>	Sacrosidase	Déficit congénital en sucrase isomaltase	Maladies rares
<b>Sulfamylon</b>	Mafenide acetate	Infection cutanée à pseudomonas aeruginosa	Infectiologie
<b>Talymus</b>	Tacrolimus	GVH	Infectiologie

<b>Tazverik</b>	Tazemetostat	Sarcome	Oncologie et oncohématologie
<b>Tepezza</b>	teprotumumab	Ophtalmopathie dysthyroïdienne	Ophtalmologie
<b>Terizidon</b>	Terizidone	Tuberculose	Infectiologie
<b>Tezspire</b>	tezepelumab	Asthme sévère	Respiratoire
<b>Thiola</b>	Tiopronine	Autre	Maladies rares
<b>Tipifarnib</b>	Tipifarnib	Tumeur maligne non hématologique avec mutation HRAS	Oncologie et oncohématologie
<b>Tofersen</b>	Tofersen	Sclérose latérale amyotrophique (Maladie de Charcot)	Neurologie
<b>Trametinib</b>	Trametinib	Gliome, glioblastome ou neuroblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Tranlycypromine</b>	Tranlycypromine	Dépression sévère	Neurologie
<b>Trecator</b>	Ethionamide	Tuberculose	Infectiologie
<b>Tréméliumab</b>	Tremelimumab	NA	NA
<b>Trittico</b>	Trazodone (chlorhydrate)	Trouble du comportement, dépression, trouble du sommeil	Psychiatrie
<b>Trogarzo</b>	ibalizumab	VIH	Infectiologie
<b>Trotabresib</b>	Trotabresib (CC-90010)	Gliome, glioblastome ou neuroblastome	Oncologie et oncohématologie
<b>Ubicor</b>	Ubidécarenone	Cytopathie mitochondriale	Maladies rares
<b>UCART22,</b>	allogeneic genetically engineered CD22CAR+ TCRαβ- T-cells	NA	NA
<b>Upstaza,</b>	Eladocagene exuparvec	Déficit en protéine appelée décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) après	Maladies rares
<b>Urocit-K</b>	Citrate de potassium	Acidose, lithiase	Néphrologie
<b>Ursofalk</b>	Acide ursodesoxycholique	Affections périnatales précisées de l'appareil digestif	Maladies rares
<b>UX007,</b>	Triheptanoïne	Anomalie mmitochondriale	Métabolisme

<b>Vaccin</b>	Anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique	Diphtérie	Infectiologie
<b>Vanflyta</b>	Quizartinib	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Varitect</b>	Immunoglobuline humaine VZV	Infection à VZV	Infectiologie
<b>Vatiquinone</b>	Vatiquinone (PTC743)	NA	NA
<b>Vaxigrip</b>	Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté)	Grippe	Infectiologie
<b>Venclyxto</b>	venetoclax	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Vermox</b>	Mébéndazole	Echinococcose alvéolaire	Parasitologie
<b>Vesoxx</b>	Oxybutinine	Vessie neurogène	Neurologie
<b>Vigiv</b>	Immunoglobulines humaines anti-vaccine (CNJ-016)	Infection à Monkeypox virus	Infectiologie
<b>Vistogard</b>	Uridine Triacetate	Intoxication au 5FU	Toxicologie
<b>Vitamine</b>	DL-alpha-tocopheryl acetate	Déficit en vitamine E	Métabolisme
<b>Vutrisiran</b>	Vutrisiran	Amylose Hériditaire Familiale liée à la transthyrétine	Maladies rares
<b>Warfarine</b>	Warfarin Sodium	Risque thrombo-embolique	Cardiologie
<b>Xalkori</b>	Crizotinib	Leucémie, lymphome ou myélome	Oncologie et oncohématologie
<b>Xepin</b>	Doxepin hydrochloride	Prurit cicatriciel du brûlé	Dermatologie
<b>Xiaflex</b>	collagenase de clostridium histolyticum	Maladie de La Peyronie	Urologie
<b>Zanidatamab,</b>	Zanidatamab (ZW25)	Tumeur des voies biliaires	Oncologie et oncohématologie
<b>Zeldox</b>	Ziprasidone	Schizophrénie	Psychiatrie
<b>Zilucoplan</b>	Zilucoplan	Myasthénie	Maladies rares
<b>Zithromax</b>	Azithromycine dihydraté	Infections sensibles à l'azithromycine	Infectiologie

<b>Zostrix</b>	Capsaïcine	Douleur neuropathique	Douleur et inflammation
<b>Zyflo</b>	Zileuton	Syndrome Sjögren Larsson	Maladies rares

## Annexe 4 : Extraction des décisions rendues pour les CPC

Spécialité(s)	Substance active	Indication	Aires
<b>Slentyto</b>	Mélatonine	Trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux	Autres
<b>Hémangioli</b>	Propranolol	Cardiopathie	Cardiologie
<b>Inspra</b>	Eplérénone	Hyperaldostéronisme primaire	Cardiologie
<b>Vérapamil</b>	Vérapamil	Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face	Douleurs inflammation
<b>Ovitrelle</b>	Choriogonadotropine alfa	Infertilité masculine	Fertilité
<b>Mabthera</b>	Rituximab	Purpura thrombopénique immunologique (PTI)	Hématologie
<b>NovoSeven</b>	Eptacog alfa activé	Hémophilie A ou B	Hématologie
<b>Nplate</b>	romiplostim	Thrombopénie symptomatique	Hématologie
<b>Thalidomide</b>	Thalidomide	Lupus, Crohn, aphtoses, érythème noueux	Immunologie
<b>M-M-RVaxPro, Priorix</b>	Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant	Rougeole	Infectiologie
<b>Kaftrio, Kalydeco</b>	Ivacaftor, tezacaftor, élexacaftor	Mucoviscidose	Maladies rares
<b>Namuscla</b>	mexilétine	Myotonies dystrophiques	Maladies rares
<b>Remicade</b>	Infliximab	Maladie de Takayasu	Maladies rares
<b>UvesteroI</b>	Vitamines A , D, E et C	Deficit en vitamine en muviscidose	Maladies rares
<b>Velcade</b>	Bortézomib	Amylose et maladie de Randall	Maladies rares
<b>Adcetris</b>	Brentuximab Vedotin	Lymphome de Hodgkin	Oncologie et oncohématologie
<b>Imfinzi</b>	Durvalumab	Cancer des voies biliaires	Oncologie et oncohématologie
<b>Lutathera</b>	lutécium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotrétotide	Tumeur neuro-endocrine, pheochromocytome, mélangiome	Oncologie et oncohématologie
<b>Mylotarg</b>	gemtuzumab ozogamicine	Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	Oncologie et oncohématologie
<b>Opdivo, Yervoy</b>	Nivolumab, Ipilimumab	Mésothéliome pleural malin (MPM)	Oncologie et oncohématologie
<b>Pegasys</b>	peginterféron alfa-2a	Syndromes myéloprolifératifs	Oncologie et oncohématologie
<b>Xalkori</b>	Crizotinib	Cancer bronchique non à petites cellules	Oncologie et oncohématologie
<b>Beriner</b>	Inhibiteur de la C1 estérase	Transplantations	Transplantations
<b>Avastin</b>	Bevacizumab	Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire	Ophtalmologie

<b>Gymiso , MisoOne, Mifegyne</b>	Misoprostol	Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées	Obstétrique (grossesses, fausse couches)
<b>Gymiso, MisoOne</b>	Misoprostol, Mifépristone	Prise en charge des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de morts fœtales in utero (MFIU) au-delà de 14 SA, en association à la mifépristone	Obstétrique (grossesses, fausse couches)
<b>Gymiso</b>	Misoprostol	Prise en charge des interruptions volontaires de grossesses médicamenteuses à la 8ème et à la 9ème semaine d'aménorrhée, en association avec la mifépristone.	Obstétrique (grossesses, fausse couches)
<b>Méthotrexate</b>	Méthotrexate	Traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU)	Obstétrique (grossesses, fausse couches)

## Bibliographie

1. LEEM. LEEM: Accès au marché [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
2. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain EUR-Lex - 32001L0083 - EN - EUR-Lex [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
3. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025104474/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104474/)
4. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
5. Article L162-17 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041397304/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397304/)
6. Article L5123-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628302/2022-04-13](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628302/2022-04-13)
7. Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: [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)
8. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante)
9. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;29.
10. Article R161-71-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07)
11. notice\_de\_depot.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/notice\\_de\\_depot.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/notice_de_depot.pdf)
12. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. 2021;19.
13. Midy F, Raimond V, Thébaut C, Sambuc C, Rumeau-Pichon C. Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives. Santé Publique. 2015;27(5):691-700.

14. EVRYSDI (risdiplam). 2021;111.
15. accord\_cadre\_21-24\_signe.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
16. ceps\_rapport\_d\_activite\_2020\_211206.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2020\\_211206.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2020_211206.pdf)
17. EMA. The evaluation of medicines, step-by-step [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>
18. HubPME : quels sont les délais constatés pour obtenir une AMM, un prix ? [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/hubpme-quels-sont-les-delais-constates-pour-obtenir-une-amm-un-prix>
19. Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. :56.
20. rapport\_dactivite\_2021\_de\_la\_ct\_2022-06-29\_22-01-10\_795.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: [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)
21. Albin N, Chassagnol F, Bergmann JF, Boudali L, Blin O, de Chalus T, et al. Accès précoce aux produits de santé en France : des avancées majeures du CSIS (Conseil stratégique des industries de santé) à concrétiser (modalités, réglementations, financements). Therapies. févr 2019;74(1):87-101.
22. rapport\_polton\_-\_evaluation\_medicaments-2.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_polton\\_-\\_evaluation\\_medicaments-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf)
23. 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. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 2004;92(341):47-54.
24. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM Octobre 2012.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/media/19177/download?inline>
25. Nos missions - Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants - ANSM [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/publications-institutionnelles/rapport-dactivite-2021/p/faciliter-lacces-des-patients-aux-traitements-innovants>
26. 2022-07\_rapport-propositions-pour-2023\_assurance-maladie\_3.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-07\\_rapport-propositions-pour-2023\\_assurance-maladie\\_3.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-07_rapport-propositions-pour-2023_assurance-maladie_3.pdf)

27. Jacquet E, Kerouani-Lafaye G, Grude F, Goncalves S, Lorence A, Turcry F, et al. Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and the French temporary authorisation for use program over 13 years. *European Journal of Cancer*. mai 2021;149:82-90.
28. DAUDIGNY Y, DEROCHE C, GUILLOTIN V. RAPPORT D'INFORMATION FAIT au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (1) de la commission des affaires sociales (2) sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>
29. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2022;17.
30. Article 78 - LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000042665373](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373)
31. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
32. Décret n° 2022-164 du 11 février 2022 relatif aux cadres de prescription compassionnelle et modifiant les dispositions du code de la santé publique relatives aux autorisations d'accès précoce et compassionnel - Légifrance [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000045159528?init=true&page=1&query=acc%C3%A8s+pr%C3%A9coce&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000045159528?init=true&page=1&query=acc%C3%A8s+pr%C3%A9coce&searchField=ALL&tab_selection=all)
33. 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.
34. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
35. Accès compassionnel - ANSM [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel>
36. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041721215/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/)
37. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 : Examen des articles [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/l22-099-2/l22-099-28.html#fn443>
38. Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2022/20 du 30 septembre 2022. 2022;77.

39. Article L162-16-5-1-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042685882](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685882)
40. fiche\_procedures\_-\_remises\_et\_majoration\_acces\_precoce\_acces\_compassionnel.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche\\_procedures\\_-\\_remises\\_et\\_majoration\\_acces\\_precoce\\_acces\\_compassionnel.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf)
41. Avis et décisions sur les médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: [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)
42. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - ANSM [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referencereferentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>
43. Prismaccess [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.prismaccess.com/>
44. DGOS ;DGS. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
45. CEPS\_Anne.T, CEPS\_Anne.T. ATU - Autorisations temporaires d'utilisation [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation>
46. Section 7 : Autorisations d'accès précoce (Articles R5121-68 à R5121-73-1) - Légifrance [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190666/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190666/)
47. ra\_ceps\_2021\_versionprovisoire\_dec22.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra\\_ceps\\_2021\\_versionprovisoire\\_dec22.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf)
48. Bilan des décisions d'accès précoce des médicaments et des PUT-RD un an après la réforme | AFCROS [Internet]. AFCROS | Les entreprises de la recherche clinique. 2022 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afcros.com/bilan-des-decisions-dacces-precoce-des-medicaments-et-des-put-rd-un-an-apres-la-reforme/>
49. Sabin B, Angin C. Banque de Données Maladies Rares (BNDMR) & pharmaco-épidémiologie : déploiement du Set de Données Minimum Traitement (SDM-T) [Internet]. Disponible sur: [https://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2022/06/AFCRO\\_juin2022.pdf](https://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2022/06/AFCRO_juin2022.pdf)

50. partie-4-acces-precoce.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/29/partie-4-acces-precoce.pdf>
51. kaftrio\_decision\_et\_avisct.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kaftrio\\_decision\\_et\\_avisct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kaftrio_decision_et_avisct.pdf)
52. registre\_francais\_de\_la\_mucoviscidose\_bilan\_2021\_0.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_bilan\\_2021\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf)
53. Baren K van. Le Lung Clearance Index: mesure de la fonction respiratoire permettant de déterminer les lésions pulmonaires durant les études cliniques [Internet]. Association Muco. 2019 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.muco.be/fr/nouvelle/le-lung-clearance-index-mesure-de-la-fonction-respiratoire-permettant-de-determiner-les-lesions-pulmonaires-durant-les-etudes-cliniques/>
54. Kaftrio : le père Noël existe bien pour les enfants [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2022 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2022/12/17/kaftrio-le-pere-noel-existe-bien-pour-les-enfants-3595>
55. CT-19738\_KAFTRIO\_KALYDECO\_PIC\_EXT\_INS\_Avisdef\_CT19737\_CT19738\_CT19739.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19738\\_KAFTRIO\\_KALYDECO\\_PIC\\_EXT\\_INS\\_Avisdef\\_CT19737\\_CT19738\\_CT19739.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19738_KAFTRIO_KALYDECO_PIC_EXT_INS_Avisdef_CT19737_CT19738_CT19739.pdf)
56. kaftrio\_11102022\_avis\_economique.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/kaftrio\\_11102022\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/kaftrio_11102022_avis_economique.pdf)
57. 20220601-put-cpc-kaftrio-kalydeco.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220601-put-cpc-kaftrio-kalydeco.pdf>
58. 20220601-put-cpc-kaftrio-kalydeco.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220601-put-cpc-kaftrio-kalydeco.pdf>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : DING**  
**Prénom : Kévin**

**Titre de la thèse :** Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments en France, accès précoce et compassionnel : solutions d'accès anticipé pour la prise en charge des patients en France - intérêts et limites

**Mots-clés :** Accès dérogatoire, accès précoce, accès compassionnel, cadre de prescription compassionnel, AMM, accès au marché, état des lieux de la réforme, évaluation, remboursement, collecte de données, régulation économique, ANSM, HAS, CEPS, Commission de la Transparence, protocole d'utilisation thérapeutique.

---

**Résumé :** Les accès dérogatoires français continuent d'évoluer afin de s'adapter aux exigences et besoins actuels. Après la refonte du système en juillet 2021, les accès précoces et compassionnels ont remplacé l'ancien dispositif d'ATUc, ATUn et RTU. Les objectifs de cette réforme ont été multiples : simplifier l'ancien système devenu complexe, pérenniser le dispositif, accélérer la mise à disposition des traitements, garantir une cohérence des évaluations, et tirer profit de l'opportunité des données en vrai vie.

Cet état des lieux nous a permis également de dresser une synthèse des différentes autorisations octroyées après 18 mois d'implémentation.

---

**Membres du jury :**

**Président et directeur de thèse :** Pr. SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Madame LEHMANN Hélène, Maître de Conférences des Universités-HDR, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Madame DUMONT Christine, Praticien hospitalier, Pharmacie hospitalière, CH de Valenciennes