

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024 - 2025

N° 43

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Victoire COURTILLÉ

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 juillet 2025

Réforme de l'Accès Précoce : un pari gagnant pour l'innovation et l'accès des patients aux traitements innovants ?

JURY

Président : Madame Véronique MAUPOIL-DAVID, Pharmacien, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie - Tours

Membres :

Monsieur Côme PASQUALIN, Pharmacien, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie - Tours

Monsieur Florian TOUSSAINT, Pharmacien, Chef de Projet Accès au Marché et Affaires Publiques, GSK France - Rueil Malmaison

Monsieur Alexandre CHAILLOU, Pharmacien, Chef de Projet Accès au Marché, GSK France - Rueil Malmaison

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Émilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & Épidémiologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 4 juillet 2025

L'étudiant

Victoire Courtillé

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu voir le jour sans le soutien et l'accompagnement précieux des nombreuses personnes que je tiens à remercier ici.

A Madame Véronique MAUPOIL

qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour vos enseignements, vos conseils et votre soutien. Ils m'ont permis de réussir mes études de Biologie, de me diriger vers les études de Pharmacie et d'y trouver ma voie : l'Accès au Marché. Merci pour vos encouragements sur mon travail et mes compétences lorsque je n'étais qu'une stagiaire de master en Biologie, vos mots m'ont accompagnée tout au long de mon parcours.

A Monsieur Côme PASQUALIN,

je suis extrêmement reconnaissante que tu aies accepté de co-encadrer cette thèse. Merci pour ton temps, ta relecture attentive et tes conseils qui m'ont permis d'affiner mon travail. Je tiens à te remercier chaleureusement pour tes nombreux enseignements durant mes stages de master Biologie qui m'ont appris à toujours chercher à comprendre ce que je fais, ce que je cherche et comment y parvenir. Je suis aujourd'hui loin des heures de manipulation sur des cardiomyocytes isolés dans le noir mais cette passion du travail bien fait, de la compréhension de l'environnement dans lequel j'évolue dans le but de permettre un accès aux traitements innovants au plus grand nombre, m'anime toujours autant.

A Monsieur Florian TOUSSAINT,

je te remercie d'avoir accepté de co-encadrer mon travail. Ta relecture attentive, tes réflexions toujours pertinentes et tes encouragements à ta manière, m'ont aidé à approfondir cette thèse. Mais surtout, un immense merci pour tout ce que tu m'as appris durant mon alternance et encore maintenant, la confiance que tu as placée en moi à de nombreux égards, ta mise en lumière dans les différents projets que nous avons menés. Ta disponibilité, ton soutien, tes mots toujours encourageants m'ont permis de progresser, gagner en compétences et toujours chercher à me dépasser pour viser l'excellence !

A Monsieur Alexandre CHAILLOU,

merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ton soutien et tes encouragements m'ont été précieux ! Je te suis également reconnaissante pour nos nombreuses heures de discussion pendant mon alternance et même après, et notamment celles qui ont nourri ma réflexion et enrichi mon travail sur le sujet complexe que représente l'Accès Précoce... sans oublier tes accès PrismAccess qui m'ont été bien utiles !

A mes collègues de GlaxoSmithKline,

je remercie chacun et chacune d'entre vous pour vos conseils et pour votre contribution de près ou de loin à la réussite de ce travail. Merci pour votre accompagnement, votre soutien et vos mots encourageants tout au long de mon alternance et de l'écriture de cette thèse. Une mention spéciale à Thien-Anh pour ta relecture attentive.

A la team HEMAR de Janssen,

je vous remercie pour votre accueil, votre temps et tout ce que vous m'avez appris durant mes 5 mois de stage à vos côtés. Cette thèse n'aurait pas vu le jour sans nos échanges, nos multiples discussions sur le vaste et intéressant sujet que représente l'Accès Précoce !

A Solenne RUDELIN,

sans qui, je ne serais jamais tombée dans la marmite de l'Accès au Marché. Merci à toi de m'avoir fait découvrir ce merveilleux domaine notamment au travers de... la réforme de l'Accès Précoce !

A toutes les équipes officinales,

que j'ai pu côtoyer au cours de mon parcours et particulièrement Mesdames Cindy COUREAU et Anne-Sophie LANDAIS et Monsieur Damien RAYMOND, Pharmaciens auprès de qui j'ai pris plaisir à travailler pendant 2 ans et demi mais aussi Messieurs David JAILLOUX et Matthieu JOUBERT, titulaires de la Pharmacie des Halles à Sainte-Maure-de-Touraine dans laquelle j'ai effectué mes stages officinaux. Leur travail me rappelle au quotidien pourquoi j'ai choisi l'Accès au Marché : permettre un accès équitable et pérenne aux traitements dont les patients ont besoin.

A mes parents,

qui m'ont inculqué la valeur du travail et de l'apprentissage et qui m'ont soutenue tout au long de mes (longues) études. Merci de m'avoir toujours guidée en me rappelant sans cesse l'importance de choisir un domaine dans lequel je m'épanouirais pour pouvoir « me lever le matin, heureuse d'aller travailler ».

A mes sœurs,

Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, dans les moments de réussite comme de doute. Nos retrouvailles m'ont permis de décompresser dans les périodes de stress, de révision, votre soutien m'a toujours accompagnée.

A mes amis,

Ma copine Charlotte,

Ma binôme de TP, de ronéo (et de retard). Ton amitié m'a été très précieuse pendant tout notre cursus de Pharmacie. Merci pour ta patience, ton écoute et nos heures de révision chez toi juste avant les partiels ! Je suis ravie d'avoir pu partager toutes ces années à tes côtés et je me réjouis de toutes celles qui nous attendent encore même si notre vie étudiante est derrière nous !

Le « gang EMAM » : Apolline, Allyriane, Oriane, François et Arnould,

merci pour votre bonne humeur, nos verres plus ou moins réguliers et toutes ces discussions et nombreux débats autour de l'accès, de ses acteurs qui ont alimenté ma réflexion pour ce travail. Merci pour cette belle année de master à Dauphine, vous avez ajouté une belle dose de fun à cette aventure !

Keltoum,

ma co-alternante devenue une amie. Merci pour cette belle année d'alternance, ton ouverture d'esprit, ta sensibilité et ta dose de folie ! Un grand merci pour notre belle complicité, nos cafés, nos retours en métro qui ont entraîné de nombreux échanges passionnants sur l'Accès au Marché. J'ai apprécié nos discussions, nos débats et ton point de vue parfois différent du mien. Tout cela a fortement contribué à faire avancer les réflexions sur ma thèse !

Et Blanchette,

ma plus précieuse copine, merci pour ton soutien indéfectible depuis 15 ans bientôt, tes encouragements dans les moments difficiles et la célébration de mes réussites ! Ta présence, tes conseils et tes mots toujours motivants et chargés de bienveillance m'ont été précieux à de nombreuses reprises. Merci d'être celle qui sait trouver les mots, qui me pousse à me surpasser pour être la meilleure version de moi-même.

A Hugo,

merci pour ton soutien sans faille, ta patience et ta présence à mes côtés tout au long de cette aventure que furent mes études. Merci de m'avoir supportée, encouragée et rassurée à chaque étape même dans les moments de doutes et d'incertitudes. Tes encouragements ont été un véritable moteur pour me permettre d'avancer. Ta motivation et ton soutien moral pendant toutes ces années, m'ont été précieux pour mener à bien mes études et plus particulièrement ces derniers mois pour réaliser cette thèse. À travers ces remerciements, je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance pour ta présence durant ces (longues) années.

Et à tous ceux,

qui même non cités nommément, m'ont apporté leur soutien et leur amitié au cours de mon cursus universitaire.

Tables des matières

REMERCIEMENTS	- 5 -
TABLES DES MATIERES	- 8 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 10 -
LISTE DES FIGURES	- 12 -
LISTE DES TABLEAUX	- 14 -
INTRODUCTION	- 15 -
I. CADRE THEORIQUE ET REGLEMENTAIRE DE L'ACCES PRECOCE	- 17 -
1. PROCESSUS DE REMBOURSEMENT DE DROIT COMMUN	- 17 -
1.1. Accès au marché en ville	- 18 -
1.2. Accès au marché à l'hôpital	- 20 -
2. LOI DE FINANCEMENT DE LA SECURITE SOCIALE 2021 ET REFORME DU SYSTEME DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE DES MEDICAMENTS	- 24 -
2.1. Système de prise en charge dérogatoire avant la LFSS 2021	- 24 -
2.1.1. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	- 24 -
2.1.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)	- 25 -
2.1.3. Problématiques du système ATU/RTU	- 25 -
2.2. Réforme du système par la LFSS 2021	- 26 -
2.2.1. L'Autorisation d'Accès Précoce (AAP)	- 26 -
2.2.2. L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)	- 26 -
3. PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE D'UNE SPECIALITE PAR L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE	- 27 -
3.1. Critères d'éligibilité	- 29 -
3.1.1. Maladie rare, grave ou invalidante	- 29 -
3.1.2. Absence de traitement approprié	- 29 -
3.1.3. Mise en œuvre ne peut être différée	- 30 -
3.1.4. Efficacité et sécurité fortement présumées (essais thérapeutiques)	- 30 -
3.1.5. Présumé innovant par rapport à un comparateur cliniquement pertinent	- 30 -
3.2. Mise en place de l'Accès Précoce	- 31 -
3.2.1. Financement des spécialités en Accès Précoce	- 31 -
3.2.2. Recueil des données	- 32 -
3.3. Fin de l'Accès Précoce	- 32 -
3.4. Suspension et retrait de l'Accès Précoce	- 33 -
4. L'ACCES PRECOCE, UN DEFI POUR TOUS LES ACTEURS DU SYSTEME DE SANTE	- 33 -
II. METHODOLOGIE	- 36 -
1. COLLECTE DES DONNEES	- 36 -
2. CONSTRUCTION DE LA BASE DE DONNEES	- 36 -
2.1. Partie concernant l'évaluation de la demande d'Accès Précoce	- 38 -
2.2. Partie concernant l'évaluation de la demande d'inscription au remboursement	- 38 -
2.3. Partie concernant la publication au JO de l'inscription de la spécialité sur la/les liste(s) des médicaments remboursables	- 38 -
3. ANALYSES DES VARIABLES	- 39 -
3.1. Classification des motifs de demande d'Accès Précoce	- 39 -
3.2. Aires thérapeutiques	- 41 -
3.3. Nombre de produits en Accès Précoce selon les laboratoires	- 41 -
3.4. Analyse des Accès Précoces évalués	- 41 -
3.5. Analyse des Accès Précoces refusés	- 41 -
3.6. Analyse des divergences entre l'avis de la Commission de la Transparence et la décision du Collège	- 41 -
3.7. Dynamique du nombre de dossiers d'Accès Précoce déposés et évalués	- 42 -

3.8.	Délais.....	- 42 -
3.9.	Analyse des évaluations de Droit Commun à la suite d'une demande d'Accès Précoce.....	- 42 -
3.10.	Analyse des arrêtés d'inscription sur les listes de médicaments remboursables et avis relatifs au prix publiés au Journal Officiel.....	- 43 -
3.11.	Méthode statistique	- 43 -
III.	RESULTATS.....	- 44 -
1.	ANALYSE DES DECISIONS D'ACCES PRECOCE	- 44 -
1.1.	Classifications des demandes d'Accès Précoces	- 44 -
1.2.	Aires thérapeutiques des Accès Précoce	- 46 -
1.3.	Laboratoires déposant des demandes d'Accès Précoce	- 47 -
1.4.	Demandes d'Accès Précoce évaluées	- 47 -
1.4.1.	Analyses des décisions d'Accès Précoces rendues	- 47 -
1.4.2.	Accès précoces refusés et critères motivant cette décision.....	- 50 -
1.4.3.	Divergences entre l'avis de la Commission de la Transparence et la décision du Collège de la Haute Autorité de Santé	- 54 -
1.5.	Dynamiques de dépôt et d'évaluation des dossiers de demandes d'Accès Précoce.....	- 57 -
1.6.	Fin de prise en charge de l'Accès Précoce	- 60 -
1.7.	Analyse des délais inhérents à la demande d'Accès Précoce	- 61 -
1.7.1.	Délai entre l'AMM et le dépôt du dossier de demande d'Accès Précoce	- 61 -
1.7.2.	Délai d'instruction du dossier par la Haute Autorité de Santé	- 62 -
1.7.3.	Durée de prise en charge au titre de l'Accès Précoce	- 63 -
2.	ANALYSE DES EVALUATIONS D'INSCRIPTION AU REMBOURSEMENT DE DROIT COMMUN A LA SUITE D'UNE DEMANDE D'ACCES PRECOCE	- 66 -
2.1.	Restriction d'indication.....	- 66 -
2.2.	Data Package à l'appui de la demande de remboursement	- 67 -
2.3.	Niveaux de Service Médical Rendu	- 67 -
2.4.	Niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu	- 69 -
2.5.	Analyse des délais inhérents à la demande de remboursement	- 70 -
2.5.1.	Délai entre les dépôts du dossier de demande d'Accès Précoce post-AMM et de la demande de remboursement	- 70 -
2.5.2.	Délai entre l'évaluation de l'Accès Précoce et l'évaluation de la demande de remboursement de Droit Commun.....	- 70 -
2.5.3.	Délai de négociation	- 71 -
2.5.4.	Délai d'accès au marché	- 73 -
2.6.	Devenir des produits dont l'Accès Précoce a été refusé par l'ANSM sur la base de l'absence de présomption d'efficacité et de sécurité	- 75 -
3.	ANALYSE DES PRIX PUBLIES LORS DE L'INSCRIPTION AU JOURNAL OFFICIEL.....	- 77 -
IV.	DISCUSSION	- 79 -
	BIBLIOGRAPHIE.....	- 89 -

Liste des abréviations

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AC : Accès Compassionnel

AD : Accès Direct

AP : Accès Précoce

AP1 : Accès Précoce pré-AMM

AP2 : Accès Précoce post-AMM

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

CAHT : Chiffre d'Affaires Hors Taxe

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de la Transparence

DC : Droit Commun

EC : Essai Clinique

EMA : Agence Européenne des Médicaments

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

JO / JORF : Journal Officiel / Journal Officiel de la République Française

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

NIT : Note d'Intérêt Thérapeutique

NIE : Note d'Intérêt Économique

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT-RD : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SEM : Service Évaluation des Médicaments

SMR : Service Médical Rendu

SMRi : Service Médical Rendu insuffisant

SS : Sécurité Sociale

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

T2A : Tarification À l'Activité

TA : Traitement approprié

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des figures

FIGURE 1 : ACCES AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT EN FRANCE	- 17 -
FIGURE 2 : CIRCUIT ADMINISTRATIF DU MÉDICAMENT POUR ÊTRE REMBOURSE EN OFFICINE	- 19 -
FIGURE 3 : PROCESSUS D'ACCÈS AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT EN FRANCE SELON LE CIRCUIT DE DELIVRANCE (OFFICINAL OU HOSPITALIER)	- 22 -
FIGURE 4 : PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE DES MÉDICAMENTS SELON LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ET LE TYPE DE MÉDICAMENT PRESCRIT À L'HÔPITAL	- 23 -
FIGURE 5 : SIMPLIFICATION DU SYSTÈME COMPLEXE ATU/RTU EN 2 ENTITÉS DISTINCTES : ACCÈS PRÉCOCE ET ACCÈS COMPASSIONNEL	- 26 -
FIGURE 6 : CHRONOLOGIE D'UNE ÉVALUATION D'UN DOSSIER D'ACCÈS PRÉCOCE PRÉVUE PAR LES TEXTES DE LOI	- 29 -
FIGURE 7 : SCHEMA REPRESENTANT LES DIFFÉRENTES PARTIES DU TABLEAU DE SUIVI DES ACCÈS PRÉCOCES ET LES INFORMATIONS RECUEILLIES	- 37 -
FIGURE 8 : CLASSIFICATION DES DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCE	- 40 -
FIGURE 9 : DELAIS CALCULÉS AVEC LES DIFFÉRENTES DATES REMPLIES DANS LA BASE DE DONNÉES	- 42 -
FIGURE 10 : DEVENIR DES PRODUITS AYANT ÉTÉ ÉVALUÉS POUR L'ACCÈS PRÉCOCE : DE LA DEMANDE INITIALE ÉVALUÉE PAR LA HAS JUSQU'À UNE ÉVENTUELLE PRISE EN CHARGE AU TITRE DU DROIT COMMUN (AU 1 ^{ER} JANVIER 2025)	- 44 -
FIGURE 11 : CLASSIFICATION RÉSUMÉE DES DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCE ÉVALUÉES	- 45 -
FIGURE 12 : CLASSIFICATION DÉTAILLÉE DES DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCES ÉVALUÉES	- 45 -
FIGURE 13 : RÉPARTITION DES AIRES THÉRAPEUTIQUES DES DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCE ÉVALUÉES PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE	- 46 -
FIGURE 14 : AIRES THÉRAPEUTIQUES DES DEMANDES INITIALES (NOUVELLES ENTITÉS ET NOUVELLES INDICATIONS) D'ACCÈS PRÉCOCE ÉVALUÉES	- 46 -
FIGURE 15 : CLASSEMENT DES 15 LABORATOIRES DÉPOSANT LE PLUS DE DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCE	- 47 -
FIGURE 16 : DÉCISIONS RELATIVES AUX DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCE ÉVALUÉES	- 48 -
FIGURE 17 : DÉCISIONS D'ACCÈS PRÉCOCE RENDUES SELON LE TYPE ET LE MOTIF DE LA DEMANDE	- 48 -
FIGURE 18 : DONNÉES SOUMISES À L'APPUI DE LA DEMANDE D'ACCÈS PRÉCOCE	- 49 -
FIGURE 19 : AIRES THÉRAPEUTIQUES CONCERNÉES PAR LES DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCES REFUSÉES	- 50 -
FIGURE 20 : CLASSIFICATION DES DEMANDES D'ACCÈS PRÉCOCE REFUSÉES SELON LE TYPE DE DEMANDE	- 50 -
FIGURE 21 : DONNÉES SOUMISES POUR LA DEMANDE INITIALE D'ACCÈS PRÉCOCE REFUSÉE	- 51 -
FIGURE 22 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CRITÈRES AYANT ENTRAÎNÉ LE REFUS DE L'ACCÈS PRÉCOCE AU COURS DU TEMPS	- 53 -
FIGURE 23 : NOMBRE DE DOSSIERS REFUSÉS PAR CRITÈRE D'ÉLIGIBILITÉ ÉVALUÉ PAR LE COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ SELON LE TYPE D'ACCÈS PRÉCOCE DEMANDÉ.	- 53 -
FIGURE 24 : DÉTAILS DES CRITÈRES REFUSÉS AYANT CONDUIT AU REFUS DE L'ACCÈS PRÉCOCE SELON LEUR NOMBRE	- 54 -
FIGURE 25 : CONTRADICTIONS ENTRE L'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ET LA DÉCISION DU COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	- 54 -
FIGURE 26 : CONTRADICTIONS ENTRE L'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ET LE COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ SELON LE TYPE DE DEMANDE D'ACCÈS PRÉCOCE	- 55 -
FIGURE 27 : NOMBRE DE DOSSIERS DE DEMANDE D'ACCÈS PRÉCOCE DÉPOSÉS PAR LES LABORATOIRES AUPRÈS DE LA HAS AU COURS DU TEMPS (2021 - 2024).	- 57 -
FIGURE 28 : PROPORTION DE DEMANDES INITIALES (NOUVELLE ENTITÉ, NOUVELLE INDICATION) PARMI LES DÉPÔTS DE DEMANDE D'ACCÈS PRÉCOCE AU COURS DU TEMPS	- 58 -
FIGURE 29 : NOMBRE DE DOSSIERS ÉVALUÉS PAR LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ AU COURS DU TEMPS	- 58 -
FIGURE 30 : NOMBRE DE DOSSIERS DÉPOSÉS PAR LES LABORATOIRES ET DE DOSSIERS ÉVALUÉS PAR LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ AU COURS DU TEMPS	- 58 -
FIGURE 31 : ÉVOLUTION TRIMESTRIELLE DE LA PROPORTION DE REFUS PARMI LES DEMANDES INITIALES (NOUVELLE ENTITÉ, NOUVELLE INDICATION) ÉVALUÉES	- 59 -
FIGURE 32 : ÉVOLUTION ANNUELLE DE LA PROPORTION DES REFUS PARMI LES DEMANDES INITIALES (NOUVELLE ENTITÉ, NOUVELLE INDICATION) ÉVALUÉES	- 59 -

FIGURE 33 : DELAIS MEDIANES ANNUELS DE SOUMISSION DE LA DEMANDE D'ACCES PRECOCE (EN JOURS)	- 62 -
FIGURE 34 : DELAIS D'INSTRUCTION DES DOSSIERS D'ACCES PRECOCE PAR LA HAUTE AUTORITE DE SANTE (EN JOURS)	- 63 -
FIGURE 35 : DUREE MEDIANE DE PRISE EN CHARGE AU TITRE DE L'ACCES PRECOCE.....	- 64 -
FIGURE 36 : NOMBRE DE PRODUITS EVALUES POUR LE REMBOURSEMENT APRES UNE DEMANDE INITIALE D'ACCES PRECOCE	- 66 -
FIGURE 37 : RESTRICTION DU PERIMETRE DE REMBOURSEMENT PAR RAPPORT A L'AMM SELON LA DECISION D'ACCES PRECOCE ...	- 67 -
FIGURE 38 : REPARTITION DES NIVEAUX DE SERVICE MEDICAL RENDU (SMR) SELON LA DECISION D'ACCES PRECOCE	- 68 -
FIGURE 39 : REPARTITION DES NIVEAUX D'AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (ASMR) SELON LA DECISION D'ACCES PRECOCE	- 69 -
FIGURE 40 : DELAIS MEDIANES DE NEGOCIATION SELON LE MOTIF DE LA DEMANDE ET LA DECISION D'ACCES PRECOCE (EN JOURS) .	- 72 -
FIGURE 41 : DELAIS DE NEGOCIATION DES PRODUITS APRES UNE DEMANDE D'ACCES PRECOCE, SELON LE NIVEAU D'AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU OBTENU (EN JOURS).....	- 73 -
FIGURE 42 : DELAIS DE NEGOCIATION DES PRODUITS APRES UNE DEMANDE D'ACCES PRECOCE, SELON LE NIVEAU D'AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU OBTENU SELON LA DECISION D'ACCES PRECOCE (EN JOURS)	- 73 -
FIGURE 43 : DELAIS MEDIANES D'ACCES AU MARCHE SELON LE MOTIF DE LA DEMANDE ET LA DECISION D'ACCES PRECOCE (EN JOURS) ..	- 74 -
FIGURE 44 : DECOTE MOYENNE APPLIQUEE A L'INDEMNITE RECLAMEE DANS LE CADRE DE L'ACCES PRECOCE POUR OBTENIR LE PRIX HORS TAXE FABRICANT, SELON LE NIVEAU D'ASMR	- 78 -

Liste des tableaux

TABLEAU I : TAUX DE REMISES APPLIQUEES PAR TRANCHE DE CAHT PAR INDICATION.....	- 32 -
TABLEAU II : PRODUITS POUR LESQUELS LE COLLEGE A ETE A L'ENCONTRE DE L'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE	- 56 -
TABLEAU III : ACCES PRECOCE RETIRES.....	- 61 -
TABLEAU IV : DELAIS D'INSTRUCTION DES DOSSIERS D'ACCES PRECOCE PAR LA HAUTE AUTORITE DE SANTE (EN JOURS) SELON LES MOTIFS DE DEMANDE	- 62 -
TABLEAU V : DUREE DE PRISE EN CHARGE AU TITRE DE L'ACCES PRECOCE	- 64 -
TABLEAU VI : DELAIS ENTRE LE DEPOT DE DOSSIER DE DEMANDE D'ACCES PRECOCE ET LE DEPOT DE DOSSIER DE DEMANDE DE REMBOURSEMENT DE DROIT COMMUN.....	- 70 -
TABLEAU VII : CHRONOLOGIE DE L'EVALUATION POUR LE REMBOURSEMENT DE DROIT COMMUN PAR RAPPORT A L'EVALUATION DE L'ELIGIBILITE A L'ACCES PRECOCE	- 71 -
TABLEAU VIII : DELAIS DE NEGOCIATION SELON LE MOTIF DE LA DEMANDE ET LA DECISION D'ACCES PRECOCE.....	- 71 -
TABLEAU IX : DELAIS D'ACCES AU MARCHÉ SELON LE MOTIF DE LA DEMANDE ET LA DECISION D'ACCES PRECOCE	- 74 -
TABLEAU X : DEVENIR DES PRODUITS REFUSES SUR LE CRITERES DE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET SECURITE PAR AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.....	- 76 -
TABLEAU XI : DECOTE APPLIQUEE A L'INDEMNITE MAXIMALE DECLAREE POUR DETERMINER LE PRIX FABRICANT HORS TAXE PUBLIE AU JOURNAL OFFICIEL SELON LE NIVEAU D'ASMR OBTENU	- 77 -

Introduction

L'accès aux innovations thérapeutiques constitue aujourd'hui un enjeu majeur pour le système de santé tant du point de vue des patients que des professionnels et des autorités de santé. En France, la rapidité d'accès aux médicaments innovants notamment pour les pathologies graves, rares ou invalidantes, est un sujet de préoccupation constante. Les progrès de la Recherche, l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques et l'augmentation des besoins non couverts ont conduit à repenser les modalités d'accès au marché du médicament dans un contexte où les attentes des patients et des associations de patients sont de plus en plus fortes.

Historiquement, la France s'est dotée de dispositifs d'accès dérogatoire que sont l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)^{1,2} et la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) afin de permettre à certains patients d'accéder avant l'obtention du remboursement « classique » dit de Droit Commun, à des traitements innovants répondant à des besoins médicaux non couverts. Ces dispositifs, bien que pionniers et ayant permis à de nombreux patients de bénéficier d'innovations thérapeutiques en amont de leur commercialisation, ont progressivement révélé leurs limites : complexité et multiplications des dispositifs, manque de lisibilité pour les acteurs, hétérogénéité des évaluations et des délais de traitement, difficultés dans le recueil et l'exploitation des données ou encore articulation parfois délicate avec le parcours de remboursement de Droit Commun.

Face à ces constats et dans un souci d'amélioration de l'efficacité du système, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2021 a profondément réformé le cadre de l'accès dérogatoire aux médicaments avec 2 objectifs : simplifier un système devenu complexe au fil des années et accélérer l'accès aux innovations thérapeutiques pour les patients tout en assurant la soutenabilité financière. Entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2021, elle a remplacé les différentes ATU et RTU par 2 dispositifs uniques : l'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC). Cette réforme visait ainsi à simplifier les procédures, accélérer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique tout en renforçant l'encadrement, le recueil de données et la transparence des décisions et en s'inscrivant dans une volonté plus large d'adapter le système de santé français aux défis posés par l'innovation et la maîtrise des dépenses de santé.

L'Accès Précoce, tel que défini par les textes de loi, s'adresse aux médicaments destinés à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Il repose sur une

¹ [Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.](#)

² [Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique \(2e partie : Décrets en Conseil d'État\)](#)

présomption d'efficacité et de sécurité étayée par des données cliniques prometteuses et sur le caractère innovant du produit. Ce dispositif implique une collaboration étroite entre tous les acteurs : les laboratoires pharmaceutiques, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), les professionnels de santé et les patients afin de garantir à la fois la sécurité, l'efficacité et l'équité d'accès.

Cependant, la mise en œuvre de cette réforme soulève de nombreuses questions : le nouveau système répond-il aux attentes des patients, des industriels, des agences et des professionnels de santé ? A-t-il permis de réduire les délais d'accès ? Quels sont les impacts sur la prise en charge, le financement et le suivi des traitements ? Comment ce nouveau dispositif s'articule-t-il avec le processus de remboursement ? Quels sont les défis persistants en matière de recueil de données ?

C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente thèse qui vise à analyser de manière approfondie la réforme de l'Accès Précoce, ses modalités de mise en œuvre, ses impacts pour les différents acteurs du système de santé et les perspectives d'amélioration possibles.

Après avoir présenté le cadre théorique et réglementaire de l'accès au marché des médicaments en France avec les évolutions introduites par la LFSS 2021 et les spécificités du nouveau dispositif d'Accès Précoce, la méthodologie adoptée pour mener ces analyses sera détaillée. En effet, une partie de ce travail a consisté à recenser l'ensemble des avis de la Commission de la Transparence et des décisions du Collège de la HAS au sujet des demandes d'Accès Précoce, rendus entre le 1^{er} juillet 2021 et le 1^{er} janvier 2025. Cette base, alimentée de manière exhaustive, permet un suivi détaillé des demandes d'Accès Précoce, des décisions rendues.

Les résultats présentés permettent ainsi d'évaluer l'impact de la réforme sur les différents acteurs du dispositif notamment en termes d'aires thérapeutiques concernées, de taux d'octroi et refus, de motivations de rejet d'AP ou encore de délais d'accès, de prise en charge et du niveau de valorisation des innovations thérapeutiques. La discussion des résultats permet à la lumière des enjeux actuels, de dégager des perspectives d'ajustement pour renforcer son utilité et sa pertinence dans le but de garantir un accès équitable, rapide et sécurisé aux traitements innovants pour les patients en situation d'impasse thérapeutique tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif.

I. Cadre théorique et réglementaire de l'Accès Précoce

1. Processus de remboursement de Droit Commun

Le système de santé français permet la prise en charge financière par la Sécurité Sociale de médicaments possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) selon 2 circuits : le circuit officinal communément appelé « ville » et le circuit hospitalier.

Dans les 2 cas, pour obtenir le remboursement de sa spécialité, le laboratoire exploitant dépose une Note d'Intérêt Thérapeutique (NIT), le dossier de demande d'inscription au remboursement, auprès de la Commission de la Transparence (CT) dépendant de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le dossier est évalué et un avis est rendu fixant un niveau de Service Médical Rendu (SMR), une Amélioration du Service Médicale Rendue (ASMR), la place du médicament dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'une estimation de la population cible c'est-à-dire, le nombre de patients susceptibles de bénéficier du traitement (Figure 1).

Le SMR prend en compte plusieurs aspects : la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué, les données d'efficacité et sécurité propres au médicament lui-même dans l'indication donnée (rapport bénéfices/risques), la place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt pour la Santé Publique. Il existe 4 niveaux de SMR : important, modéré, faible ou insuffisant qui conditionnent le taux de remboursement par la Sécurité sociale, respectivement : 65%, 35% et 15%. Dans le dernier cas, le SMR insuffisant (SMRi) traduit un avis défavorable au remboursement et donc l'absence de prise en charge par la Sécurité Sociale. Il est à noter que certains produits reconnus comme irremplaçables et coûteux (oncologie, VIH, hormones de croissance...) sont pris en charge à 100% indépendamment du niveau de SMR obtenu.

Concernant l'ASMR, ce critère mesure le progrès thérapeutique par rapport aux alternatives existantes. Ainsi, 5 niveaux peuvent être attribués : I, majeure ; II, importante ; III, modérée ; IV, mineure et V, inexistante, c'est-à-dire que la CT conclut à une absence de progrès thérapeutique par rapport aux alternatives existantes.



Figure 1 : Accès au Marché d'un médicament en France

Note : CEPS = Comité Économique des Produits de Santé ; HAS = Haute Autorité de Santé ; JORF = Journal Officiel de la République Française

À la suite de l'évaluation par la CT et l'obtention d'un avis ouvrant droit au remboursement par la Sécurité Sociale, le laboratoire va négocier le prix du médicament remboursé par la Sécurité Sociale, avec le Comité Économique des Produits de Santé³ (CEPS).

Le remboursement est acté lorsque l'arrêté d'inscription du médicament sur une ou plusieurs liste(s) de spécialités remboursables est publié au Journal Officiel de la République Française (JORF). L'inscription sur ces listes dépend du circuit de délivrance du produit : en officine de ville ou à l'hôpital.

Il est à noter que sans l'inscription sur cette liste, le médicament peut tout de même être délivré en officine à un prix libre dès son AMM mais il ne sera pas pris en charge par la Sécurité Sociale.

1.1. Accès au marché en ville

Pour être remboursé en officine, un médicament disposant d'une AMM doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ou liste Sécurité Sociale dite « liste SS ». Pour ce faire, le laboratoire dépose une NIT auprès de la CT ainsi qu'une Note d'Intérêt Économique (NIE), le dossier de demande de fixation du prix, auprès du CEPS.

L'avis de la CT est transmis à l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) qui fixe le taux de remboursement et au CEPS avec qui le laboratoire entre en négociation pour fixer le prix de son médicament (Figure 2). Lorsqu'un accord sur le prix est trouvé par les 2 acteurs, l'arrêté d'inscription sur la liste SS est publié au Journal Officiel de la République Française (JORF) accompagné d'un avis relatif au prix mentionnant le Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT), le prix négocié et le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC), le prix qui sera facturé par les officines à l'Assurance Maladie (comprenant les marges du grossiste, du pharmacien et la TVA).

Dans la vie du médicament, des modifications peuvent intervenir (extensions d'indication, modifications de posologie, effets indésirables pouvant avoir un impact sur le SMR, contre-indications ayant un impact sur la population cible ou le conditionnement, modifications des conditions de prescription et délivrance, nouvelle étude clinique ...). Dans ce cas, une nouvelle NIT est déposée et évaluée par la CT donnant lieu à un nouvel avis et une éventuelle nouvelle négociation de prix avec le CEPS.

³ Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe du ministère du travail, de la santé, des solidarités et du ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique

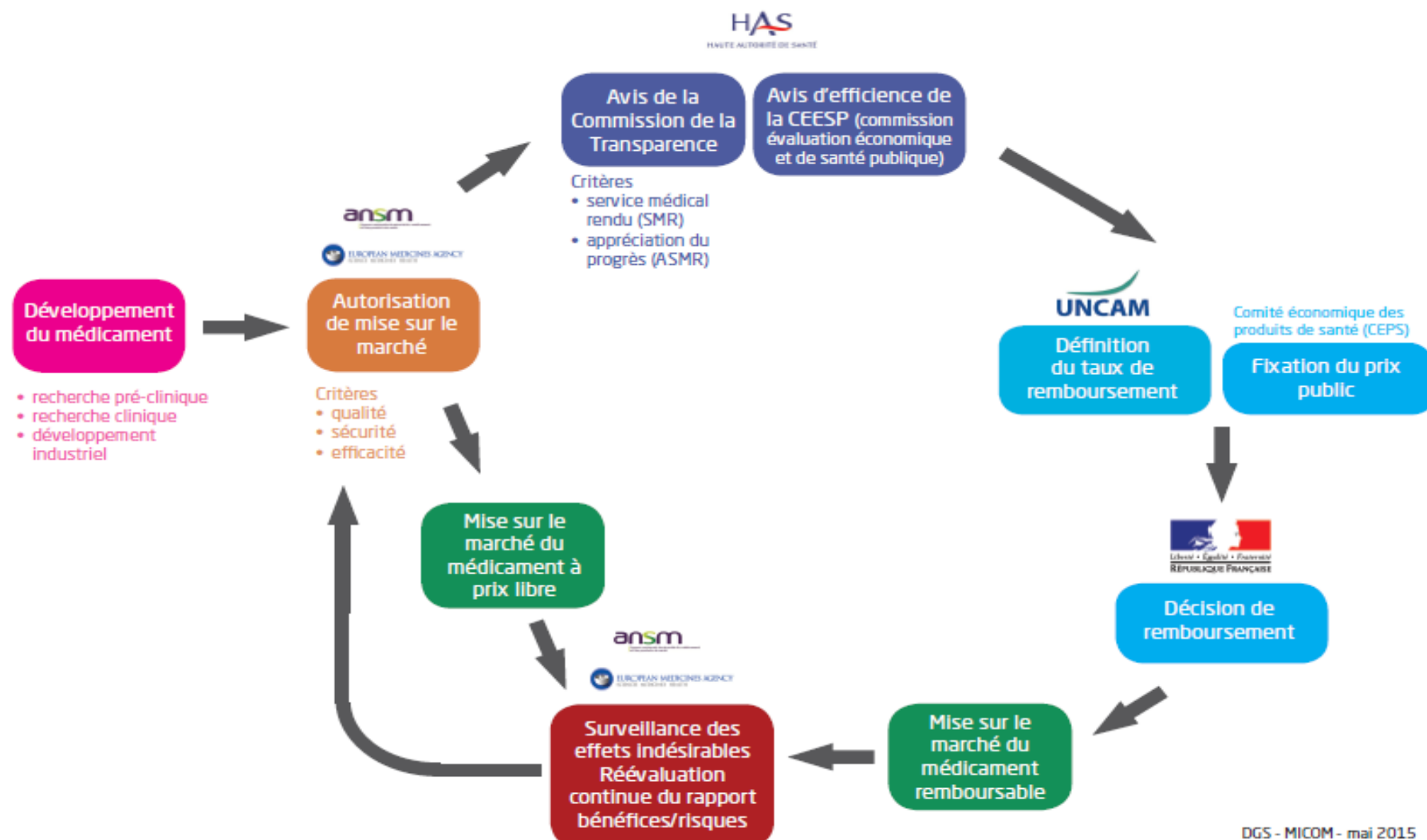


Figure 2 : Circuit administratif du médicament pour être remboursé en officine

1.2. Accès au marché à l'hôpital

Pour être remboursé à l'hôpital, un médicament disposant d'une AMM doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ou « liste coll ». Selon le mode de prise en charge du patient (ambulatoire ou hospitalisé), il existe différentes prises en charge financières des médicaments prescrits (Figure 3).

Lorsque le patient est pris en charge de façon ambulatoire, à sa sortie, il peut aller chercher ses médicaments dans une officine et dans ce cas, le médicament est remboursé selon les conditions définies plus haut, dans la section *1.1.1 Accès au marché en ville*. Dans certaines conditions, pour des raisons liées à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance, le patient peut être amené à se voir dispenser son traitement par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'hôpital, c'est la rétrocession. Pour être remboursé via ce circuit, le médicament devra en plus de faire partie de la liste coll, être inscrit sur la liste rétrocession. Ces médicaments ne sont pas disponibles en pharmacie de ville à l'exception de 3 cas⁴ : les médicaments concernant le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C possèdent un double circuit rétrocession/ville. L'arrêté d'inscription sera publié au JO auquel sera associé un prix de cession, négocié entre le CEPS et le laboratoire.

Lorsque le patient est hospitalisé, le médicament sera délivré par la PUI et administré au patient dans le service. Concernant le remboursement, 2 cas sont possibles :

- 1) Le médicament est inclus dans un Groupe Homogène de Séjour (GHS), le prix du médicament ne résulte pas d'une négociation entre le laboratoire et le CEPS mais est déterminé *via* des appels d'offres auxquels les laboratoires répondent.

Chaque séjour hospitalier est classé dans un Groupe Homogène de Malades (GHM) selon le diagnostic, les actes médicaux réalisés, la durée du séjour. Ce GHM est ensuite associé à un GHS qui correspond à un tarif forfaitaire défini par l'Assurance Maladie. Ainsi, peu importe la durée du séjour ou les soins prodigués, l'hôpital reçoit une somme fixe pour un type de prise en charge. Ce système fait partie de la tarification à l'activité (T2A), visant à standardiser et rationaliser les dépenses de santé.

- 2) Le médicament est onéreux et dépasse le forfait du GHS de façon conséquente, il est alors facturé en plus du GHS directement à la Sécurité sociale à condition d'être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation ou liste en sus.

Pour y être inscrit, un médicament doit remplir différentes conditions mentionnées dans l'article R162-37-2 du Code de la Santé Publique (CSP)⁵. Cette liste regroupe ainsi

⁴ Dans le cas de ces pathologies, un double circuit a été autorisé notamment pour faciliter l'accès aux soins et protéger la confidentialité des patients et réduire les risques de stigmatisation et de discrimination.

⁵ [Code de la Sécurité Sociale, article R162-37-2 - Critères d'éligibilité à la liste en sus](#)

tous les produits et leurs indications remboursés en sus du tarif forfaitaire et permet aux patients de bénéficier d'innovations thérapeutiques sans que cela ne pénalise le budget de l'hôpital. Le prix résulte d'une négociation entre le laboratoire et le CEPS, appelé tarif de responsabilité, publié au JO lors de l'inscription du médicament sur la liste en sus.

L'hôpital a donc la particularité de posséder 3 listes de médicaments remboursables selon le type de prise en charge du patient et le type de médicament prescrit (Figure 4) :

- La liste coll comprenant tous les produits remboursables à l'hôpital. Les produits étant exclusivement inscrits sur cette liste sont inclus dans un GHS, leur prix repose donc sur un système d'appels d'offres.
- La liste en sus pour les produits inscrits sur la liste coll mais trop onéreux pour être inclus dans un GHS. Le tarif de responsabilité résulte d'une négociation entre le CEPS et le laboratoire et sera publié au JO simultanément à l'arrêté d'inscription sur la liste coll et la liste en sus.
- La liste rétrocession permettant pour les patients en ambulatoire, la délivrance par la PUI et le remboursement de médicaments ayant des contraintes de gestion, préparation, conditionnements ou d'administration. L'inscription sur la liste coll et la liste rétrocession s'accompagne également de la publication du prix de cession, négocié entre le laboratoire et le CEPS.

Par ailleurs, en France, les patients en situation d'impasse thérapeutique peuvent bénéficier à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments innovants ne possédant pas encore d'AMM ou possédant une AMM et étant en cours d'évaluation pour le remboursement. Les médicaments entrant dans ces dispositifs d'accès dérogatoire sont dispensés par les PUI, financés en sus du GHS et pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

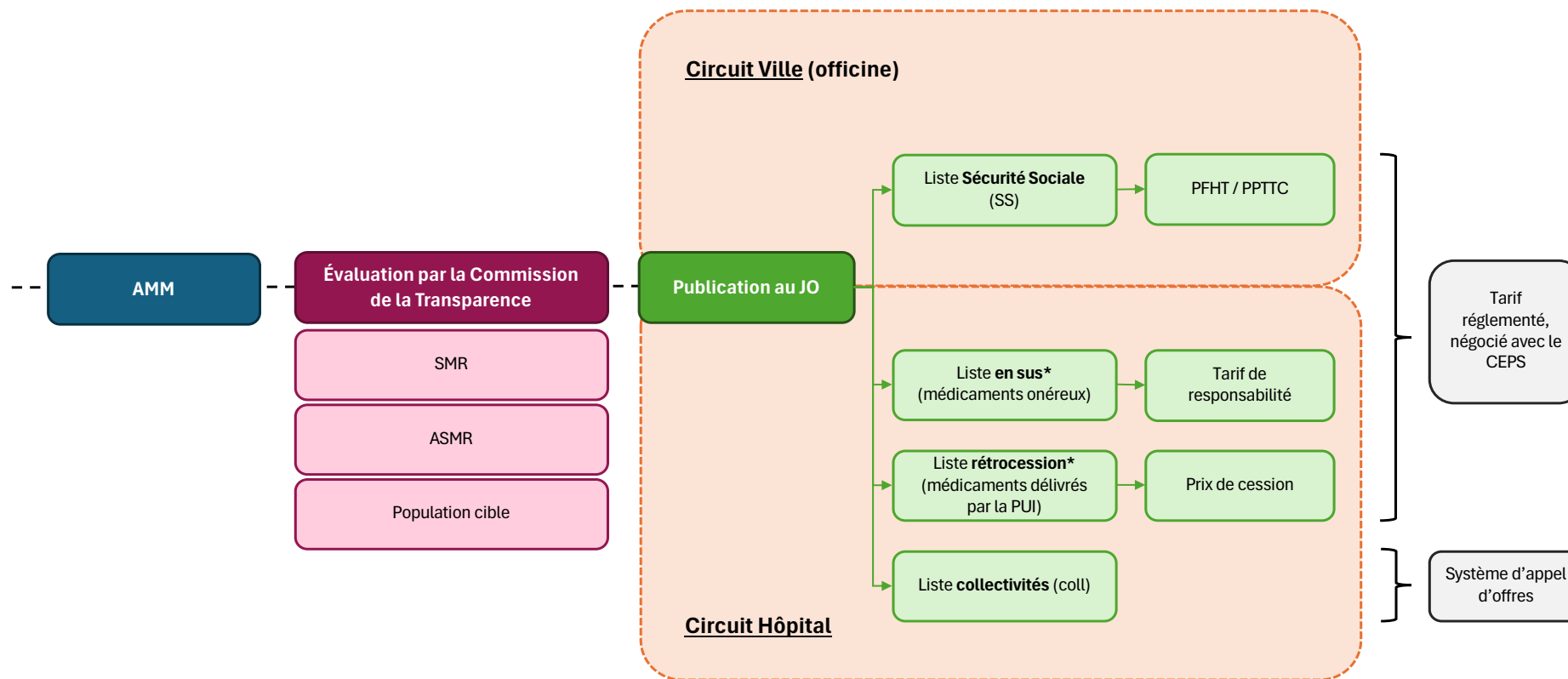


Figure 3 : Processus d'Accès au Marché d'un médicament en France selon le circuit de délivrance (officinal ou hospitalier)

Note : AMM = Autorisation de Mise sur le Marché ; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu ; CEPS = Comité Économique des Produits de Santé ; JO = Journal Officiel ; PFHT = Prix Fabricant Hors Taxe ; PPTTC = Prix Public Toutes Taxes Comprises ; PUI = Pharmacie à Usage Intérieur.

*pour être inscrit sur la liste en sus ou la liste rétrocession, un médicament doit être inscrit en parallèle sur la liste collectivités.

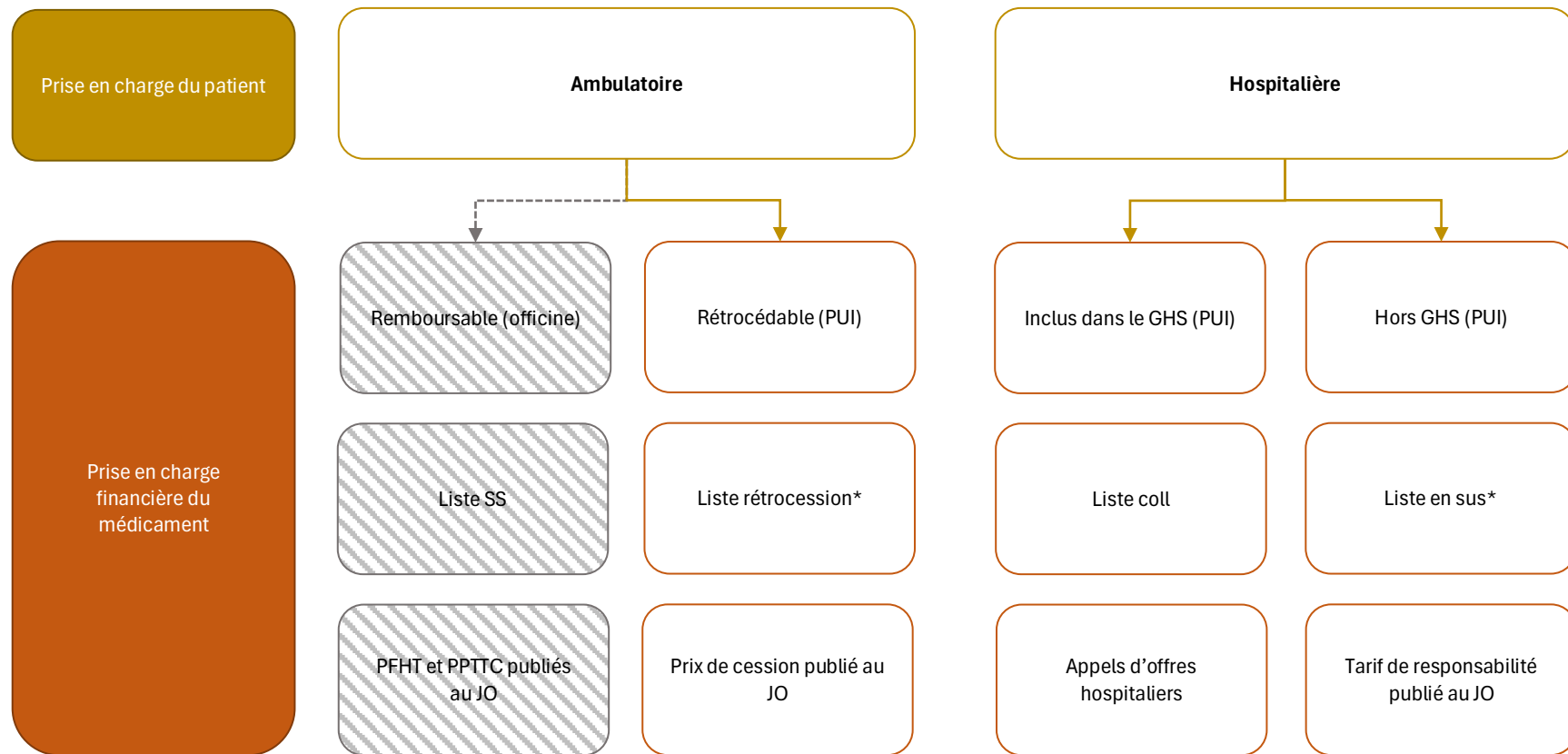


Figure 4 : Prise en charge financière des médicaments selon la prise en charge du patient et le type de médicament prescrit à l'hôpital

Note : GHS = Groupe Homogène de Séjour ; JO = Journal Officiel ; PFHT = Prix Fabricant Hors Taxe ; PPTTC = Prix Public Toutes Taxes Comprises ; PUI = Pharmacie à Usage Intérieur.

*pour être inscrit sur la liste en sus ou la liste rétrocession, un médicament doit être inscrit en parallèle sur la liste collectivités.

2. Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2021 et réforme du système de prise en charge dérogatoire des médicaments

La loi constitutionnelle du 22 février 1996 a complété l'article 34 de la Constitution comme suit : « *Les lois de financement de la sécurité sociale déterminent les conditions générales de son équilibre financier et, compte tenu de leurs prévisions de recettes, fixent ses objectifs de dépenses, dans les conditions et sous les réserves prévues par une loi organique* ».

Ainsi, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) définit chaque année le budget de la sécurité sociale. L'article 78 de la loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020 fixant les objectifs pour 2021⁶, visait à reformer le système d'accès dérogatoire et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le but de les assouplir et les simplifier tout en garantissant la pérennisation de l'accès pour les patients et la soutenabilité financière du dispositif. Cela a abouti à la création de 2 nouveaux dispositifs de prise en charge dérogatoire : l'Accès Précoce et l'Accès Compassionnel.

2.1. Système de prise en charge dérogatoire avant la LFSS 2021

2.1.1. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

En France, avant le 1^{er} juillet 2021, par dérogation à la procédure de délivrance d'une AMM, l'obtention d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) délivrée par l'Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM) permettait l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas (ou pas encore) d'AMM. Il existait 2 types d'ATU :

- Les ATU dites « de cohorte » (ATUc) destinées à un groupe de patients, concernaient des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi étaient fortement présumées. Les patients étaient traités et surveillés selon des critères définis par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil d'Informations (PUT-RD).
- Les ATU dites « nominatives » (ATUn) délivrées pour un seul patient nommé désigné ne participant pas à une recherche biomédicale. Cette demande d'ATUn était effectuée par le médecin prescripteur dès lors que le médicament était susceptible de présenter un bénéfice pour son patient.

Durant la période pendant laquelle l'ATU était accordée, le laboratoire fournissait les médicaments aux établissements de santé, gratuitement ou moyennant une indemnité dont

⁶ [Loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 - article 78 relatif à la réforme des dispositifs d'accès dérogatoire aux médicaments](#)

le montant était fixé librement par le laboratoire et déclaré au Comité Économique des Produits de Santé.

A l'obtention d'une AMM, l'ATU prenait fin et le médicament entrait dans un régime transitoire, le « post-ATU » permettant la continuité de traitement jusqu'à ce qu'une décision relative à la prise en charge de la spécialité au titre de son AMM, soit prise par le CEPS.

2.1.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

L'ANSM pouvait par ailleurs encadrer des prescriptions non conformes à l'Autorisation de Mise sur le Marché sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance. Elle élaborait, à cette fin, des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) pour une durée maximale de 3 ans renouvelable. L'objectif était de sécuriser l'utilisation du médicament grâce à la mise en place d'un suivi.

2.1.3. Problématiques du système ATU/RTU

Au cours du temps, les dispositifs d'ATU sont devenus complexes à la suite de multiples modifications incrémentales des textes de telle sorte qu'il existait pas moins de 6 dispositifs d'accès dérogatoire ayant chacun des critères d'accès et de prise en charge spécifiques (ATU nominative, ATU de cohorte, ATU de cohorte d'extension d'indication, post-ATU, etc.). Par ailleurs, le périmètre du dispositif des RTU se recoupait avec ceux des ATU avec une procédure longue et très dépendante des laboratoires.

Cette complexité tant dans la diversité de dispositifs que dans les procédures a entraîné la nécessité de réformer ce système avec les objectifs suivants :

- Répondre aux besoins thérapeutiques tels que couverts par les dispositifs d'ATU et de RTU ;
- Être plus homogène, simple et lisible pour les acteurs ;
- Permettre un accès plus rapide aux patients ;
- Être attractif pour les entreprises ;
- Offrir des garanties de soutenabilité financière pour notre système de santé.

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2021 promulguée le 20 décembre 2020 a répondu à ce besoin de réformer le système tout en le rendant plus attractif et homogène à la fois dans l'intérêt des patients (accès plus rapide aux traitements innovants), de l'industriel (incitation à investir dans la recherche, le développement et la mise à disposition de nouvelles thérapies) mais également de la collectivité (soutenabilité financière du dispositif).

2.2. Réforme du système par la LFSS 2021

Les décrets d'application entourant l'article 78 de la LFSS 2021 parus en juillet 2021⁶ ont ainsi remodelé l'ancien système pour créer 2 nouvelles entités distinctes : l'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) (Figure 5). Ces nouveaux dispositifs d'accès dérogatoire ont permis de réformer l'ancien système tant sur le fond que sur la forme avec notamment une autorisation désormais dépendante de la HAS tandis que l'ANSM était jusque-là, la seule organisation évaluatrice.

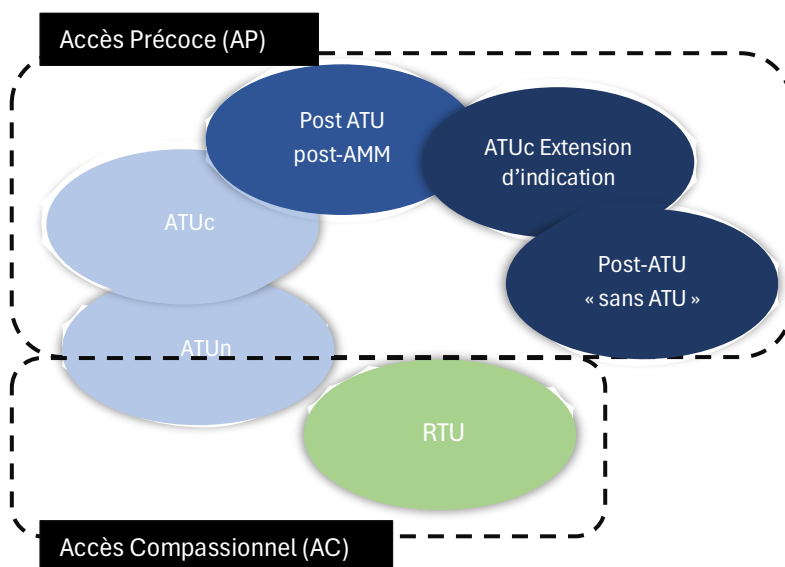


Figure 5 : Simplification du système complexe ATU/RTU en 2 entités distinctes : Accès Précoce et Accès Compassionnel

Note : AMM = Autorisation de Mise sur le Marché ; ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation ; RTU = Recommandation Temporaire d'Utilisation

2.2.1. L'Autorisation d'Accès Précoce (AAP)

L'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) est une prise en charge à titre dérogatoire demandée par le laboratoire exploitant une spécialité présumée innovante dans le cadre d'une maladie rare, grave ou invalidante et pour lequel il existe un besoin médical non couvert. Ce système a pour objectif d'accélérer la mise à disposition de thérapies innovantes pour des patients en impasse thérapeutique et permet une prise en charge en amont de l'inscription du médicament au remboursement dans le cadre du Droit Commun (DC). L'autorisation est délivrée par la HAS si la spécialité répond à certains critères qui seront détaillés dans la suite de ce document (voir section 3.1 Critères d'éligibilité).

2.2.2. L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)

L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) quant à elle, est demandée par le médecin prescripteur et cible des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de recherche clinique dans l'indication considérée par l'AAC). Autrement dit, ce dispositif permet

aux patients de bénéficier de traitements qui ne sont pas destinés à être commercialisés sur le marché français, sous réserve que l'ANSM soit en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Il est prévu que l'ANSM puisse octroyer une AAC, sur demande d'un médecin prescripteur, pour des médicaments qui font l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce. Cet Accès Compassionnel dit « pré-précoce » ou « très précoce » a été pensé notamment pour des situations dans lesquelles les patients en impasse thérapeutique ne peuvent attendre la mise en place d'un accès précoce alors que le produit pourrait y être éligible, par exemple les essais dans l'indication sont toujours en cours mais le patient ne peut participer à l'étude. Cette dérogation, octroyée par l'ANSM, est soumise à plusieurs conditions d'éligibilité qui se rapprochent de l'Accès Précoce, faisant de ce dispositif, une porte d'entrée pour l'Accès Précoce *via* l'Accès Compassionnel.

Enfin, l'AAC est aussi le moyen pour l'ANSM, de sécuriser des usages hors-AMM de spécialités disponibles en France, comme le faisaient les RTU. C'est ce qu'on appelle le Cadre de Prescription Compassionnel (CPC). Dans ce cas, la demande est à l'initiative de l'ANSM ou des ministres.

Dans toutes les situations, c'est l'ANSM qui évalue et octroie, seule, la prise en charge compassionnelle. La durée de l'autorisation est variable selon le dispositif : un an renouvelable pour les AAC (demande et renouvellement à l'initiative du médecin), trois ans renouvelables pour le CPC. Dans le cas des AAC « pré-précoces », le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AAP dans les 12 (ou 18) mois suivant l'octroi.

Le sujet de cette thèse concernant uniquement l'Accès Précoce, le dispositif d'Accès Compassionnel ne sera pas détaillé par la suite.

3. Prise en charge dérogatoire d'une spécialité par l'Autorisation d'Accès Précoce

L'Accès Précoce (AP) est un dispositif qui permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments non autorisés dans une indication thérapeutique précise lorsque toutes les conditions précisées à l'article L.5121-12 du CSP⁷ sont réunies.

Ce mécanisme peut s'appliquer dans 2 situations :

- 1) Un médicament sans AMM dans l'indication considérée et pour lequel le laboratoire s'engage à déposer une demande auprès de l'Agence Européenne des Médicaments

⁷ [Code de la Santé Publique, article L5121-12 relatif à l'Accès Précoce](#)

(EMA). Il s'agit alors d'une demande d'Accès Précoce pré-AMM ou AP1. Dans ce cas, l'ANSM doit attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée. La HAS se prononce ensuite sur les 4 autres critères d'éligibilité.

- 2) Un médicament avec une AMM dans l'indication considérée mais qui n'est pas encore pris en charge dans le cadre du DC et pour lequel le laboratoire s'engage à déposer une demande d'inscription sur la/les liste(s) des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale. Il s'agit alors d'un Accès Précoce post-AMM ou AP2. Le médicament possédant une AMM, le critère de présomption d'efficacité et sécurité est de ce fait validé et l'ANSM ne rend pas d'avis préalable. La décision de la HAS sera prise uniquement sur la base de l'évaluation des 4 autres critères.

Dans les 2 situations, l'Autorisation d'Accès Précoce est subordonnée au respect d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données (PUT-RD) et à la transmission d'un rapport de synthèse de ces données selon une périodicité définie.

La Haute Autorité de Santé se prononcera donc sur les critères d'éligibilité lorsqu'un industriel sollicitera une autorisation d'Accès Précoce dans une indication précise (après avis conforme de l'ANSM sur la présomption d'efficacité et la sécurité de l'indication si celle-ci n'a pas encore d'AMM).

L'AP ayant pour objectif principal de favoriser l'accès aux patients à des thérapies innovantes dans un délai restreint, les textes de loi prévoient un délai d'instruction du dossier par la HAS de 3 mois au maximum à compter de la notification d'enregistrement du dossier complet⁸. Une prorogation d'un mois est possible en cas d'un nombre de demandes élevé. Dans ce cas, une notification est adressée au laboratoire par la HAS.

A la suite de l'instruction du dossier, la demande est présentée lors d'une réunion des membres de la Commission de Transparence qui rendent un avis (favorable ou défavorable) au regard de la validation des critères d'éligibilité. C'est le Collège de la HAS⁹ qui prend ensuite la décision d'octroyer ou de refuser l'AP (Figure 6). Il peut ainsi décider de suivre l'avis de la CT ou non. En cas de décision positive, l'Autorisation d'Accès Précoce est octroyée pour une durée maximale d'un an, renouvelable.

⁸ [Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments](#)

⁹ Le Collège, définit les orientations stratégiques et supervise la mise en œuvre des missions de la HAS. En tant qu'instance délibérante, il veille à la rigueur et à l'impartialité des travaux de la HAS. Il statue sur les avis, recommandations, certifications des établissements de santé ainsi que sur les aspects financiers et réglementaires de l'institution.

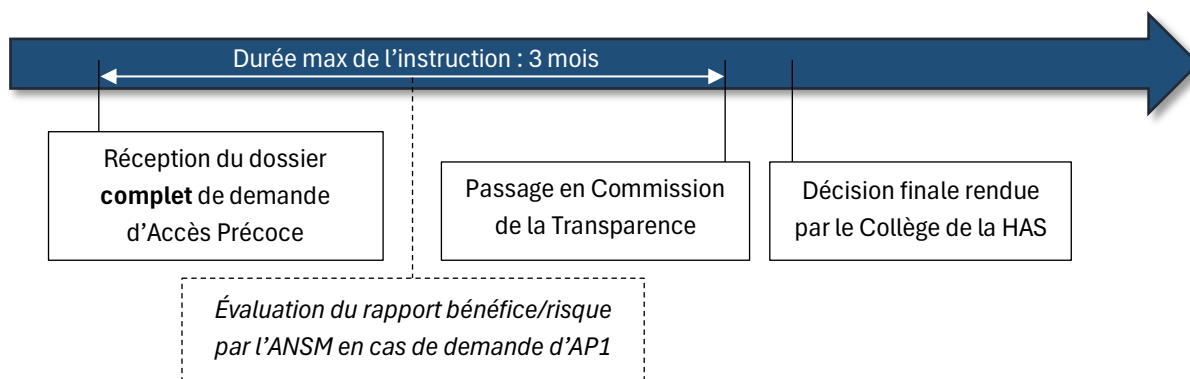


Figure 6 : Chronologie d'une évaluation d'un dossier d'Accès Précoce prévue par les textes de loi

Note : ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé ; AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; HAS = Haute Autorité de Santé

3.1. Critères d'éligibilité

Pour qu'une AAP soit octroyée, le produit faisant l'objet de la demande doit répondre à 5 critères stricts permettant de justifier une prise en charge dérogatoire, en dehors du processus habituel de remboursement dans le cadre du DC.

3.1.1. Maladie rare, grave ou invalidante

Au regard du contexte médical sur la base de la description des symptômes et des atteintes d'organes, du taux de mortalité et de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients.

3.1.2. Absence de traitement approprié

L'absence de traitement approprié (TA) vise à s'assurer qu'aucune option thérapeutique satisfaisante par rapport au médicament candidat à l'AP n'est disponible pour le patient en pratique courante.

Peut être considérée comme un traitement approprié, toute alternative thérapeutique médicamenteuse (autorisée ou hors AMM) ou non médicamenteuse, recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique en pratique courante¹⁰, prise en charge et qui présente un intérêt similaire par rapport au médicament faisant l'objet de l'accès précoce. L'intérêt, défini en termes d'efficacité, de tolérance ou de parcours de soins, prend en compte les données disponibles et les incertitudes vis-à-vis du médicament faisant l'objet de la demande d'AP.

A efficacité présumée équivalente, une alternative thérapeutique ne sera pas considérée comme un traitement approprié dès lors que le médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce a pour objet de :

¹⁰ [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS, version 2](#)

- Simplifier le parcours de soins ou d'avoir un impact organisationnel positif (exemple : parcours de soins à l'hôpital ou en ville)
- Améliorer la qualité de vie des patients (exemple : passage de la voie injectable à la voie orale)
- Améliorer la visée du traitement (exemple : de visée palliative à visée curative).

3.1.3. Mise en œuvre ne peut être différée

L'évaluation de la possibilité de différer ce 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.

3.1.4. Efficacité et sécurité fortement présumées (essais thérapeutiques)

Ce critère est directement validé par l'octroi d'une AMM dans le cas d'une demande d'Accès Précoce post-AMM. En revanche, pour une spécialité ne disposant pas encore d'une AMM dans l'indication sollicitée pour l'Accès Précoce, l'ANSM devra se prononcer. Elle émettra un avis positif ou négatif sur l'efficacité et la sécurité présumées du médicament (rapport bénéfice risque) au regard des données cliniques présentées dans le dossier. L'avis de l'ANSM sera mentionné dans la décision du Collège de la HAS.

3.1.5. Présumé innovant par rapport à un comparateur cliniquement pertinent

Initialement, en 2021, un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce devait remplir les 3 conditions suivantes :

- Présenter une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients,
- Disposer d'un plan de développement adapté et de résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Ne pas avoir d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.

Depuis avril 2022, la doctrine d'évaluation des Accès Précoces¹⁰ par la HAS inclut désormais dans l'évaluation du critère, la notion de besoin médical non couvert.

En juin 2024, la HAS s'est autosaisie afin qu'une réflexion sur la doctrine d'évaluation concernant les AP soit conduite pour apprécier l'incertitude entourant le bénéfice clinique du médicament lors de la demande¹¹. La prise en compte du « plan de développement clinique adapté » au moment de l'évaluation de l'autorisation d'accès précoce (considérée comme une

¹¹ [Note de cadrage - Définition des conditions méthodologiques requises pour la prise d'un pari lors d'une demande d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM conditionnelle, et sa levée](#)

prise du pari) revêt un intérêt particulier pour l'aide à une décision favorable d'AP pour un médicament dont le bénéfice clinique est très incertain et restant à établir.

Ainsi, une réflexion est menée actuellement afin de mieux encadrer le pari réalisé lors de l'examen de la demande d'AP, définir les données minimales requises dans le cadre de la demande d'AP et permettre à la CT et au Collège de la HAS de disposer dans un délai raisonnable, de données qui confirmeront ou réfuteront le bénéfice clinique du médicament, afin de limiter la prise de risque pour les patients. Les travaux sont actuellement cours et devraient être publiés dans l'année 2025.

3.2. Mise en place de l'Accès Précoce

Dès lors que l'AAP est octroyée par décision du collège de la HAS, le laboratoire dispose de 2 mois pour mettre le médicament à disposition des patients. Ce dernier est alors pris intégralement en charge à titre dérogatoire par la Sécurité Sociale pendant une durée maximale de 12 mois et dispensé en rétrocession dans la PUI des hôpitaux. Au terme des 12 mois de prise en charge, si le médicament n'est pas encore pris en charge au titre du Droit Commun, un renouvellement de l'AP peut être demandé par le laboratoire auprès de la HAS.

Une fois l'AP octroyé et mis en place, le laboratoire a le devoir d'assurer la continuité des traitements initiés pendant toute la durée de la prise en charge et pendant une durée minimale d'un an à compter de l'arrêt de l'AP, exception faite des cas de suspension pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité du patient (voir section 3.4. Suspension et retrait de l'Accès Précoce).

3.2.1. Financement des spécialités en Accès Précoce

Le produit est fourni aux établissements de santé à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire dans le cas d'un nouveau médicament non pris en charge par le DC pour une autre indication avec un prix publié au JORF. Cette indemnité est publique et consultable sur une liste publiée sur le site du ministère de la Santé¹² contenant l'ensemble des produits pris en charge au titre de l'AP et leur(s) indication(s) avec l'indemnité réclamée par le laboratoire. Dans le cas d'une spécialité déjà disponible dans d'autres indications, c'est le prix négocié avec le CEPS dans le cadre des autres indications qui s'applique.

Il est prévu dans les décrets d'application parus en juillet 2021⁸, que le laboratoire déclare chaque année au CEPS, le Chiffre d'Affaires Hors Taxe (CAHT) facturé aux établissements de santé se rapportant à la spécialité prise en charge au titre de l'AP dans l'indication considérée ainsi que le volume des ventes. Le laboratoire verse des remises « provisionnelles » annuelles à la Sécurité Sociale selon un barème progressif par tranche de CAHT (Tableau i).

¹² [Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles - Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle](#)

Tableau i : Taux de remises appliquées par tranche de CAHT par indication

Partie de CAHT comprise entre	Taux de remise applicable
0 à 1 000 000€	10%
1 000 000,01 à 5 000 000€	25%
5 000 000,01 à 20 000 000€	35%
20 000 000,01 à 50 000 000€	50%
50 000 000,01 à 100 000 000€	60%
Au-delà de 100 000 000€	70%

Par exemple, pour un produit pris en charge au titre de l'Accès Précoce dans une indication dont le CAHT est de 7,5 millions d'euros, la remise annuelle due se décompose ainsi :

- Tranche de 0 à 1 million : 10% de 1 million soit 100 000€
- Tranche de 1 000 000,01 à 5 millions : 25% de 3 999 999,99€ soit 999 999,998€
- Tranche de 5 000 000,01 à 7,5 millions : 35% de 2 499 999,99€ soit 874 999,996€

Ainsi, la remise annuelle versée par le laboratoire sera de 1 974 999,994€.

Un mécanisme de majoration de ces remises annuelles peut être appliqué dans certains cas prévus par la loi (ex. non-respect du délai d'engagement à déposer une demande d'AMM ou d'inscription sur les listes de médicaments remboursables).

3.2.2. Recueil des données

Le laboratoire assure la mise en place et le financement du recueil des données conformément au PUT-RD (Protocole d'Utilisation Thérapeutique et Recueil de Données) validé par la HAS. Les établissements de santé et plus particulièrement les médecins prescripteurs et les pharmaciens sont chargés de recueillir les données et les transmettre aux laboratoires. Des conventions doivent être signées entre les laboratoires et les établissements de santé afin de régler les modalités pratiques de dédommagement de ces derniers.

Ce recueil n'a pas vocation à se substituer à un essai clinique mais a pour but de récolter des données d'utilisation en vie réelle afin de contribuer à l'évaluation par la HAS dans le cadre de la demande de remboursement. Les résultats font l'objet d'un rapport de synthèse rédigé par le laboratoire, selon une périodicité établie dans le PUT-RD. Ce rapport est transmis à la HAS et à l'ANSM et un résumé est mis en ligne sur le site de la HAS.

3.3. Fin de l'Accès Précoce

La prise en charge dérogatoire au titre de l'AP prend fin lorsque la spécialité dans l'indication concernée est inscrite sur l'une des listes de remboursement et le cas échéant, que son prix est publié au Journal Officiel de la République Française. A ce moment, la continuité de traitement pour les patients se fait selon les conditions de dispensation et de prise en charge prévues lors de l'inscription au remboursement dans le cadre du DC.

Lors de l'inscription au remboursement, sont versées à la Sécurité Sociale par le laboratoire, des remises correspondant à la différence entre le Chiffre d'Affaires (CA) net qui aurait résulté de l'application du prix net négocié avec le CEPS au volume réalisé pendant l'AP et la CA effectivement facturé après déduction des remises provisionnelles annuelles. Ce sont les remises ou restitutions dites de débouclage. Dans le cas où le prix net négocié serait supérieur au prix pratiqué durant l'AP, un reversement au bénéfice de l'entreprise est effectué dans la limite des remises provisionnelles annuelles versées.

3.4. Suspension et retrait de l'Accès Précoce

L'Accès Précoce peut à tout moment être suspendu ou retiré par la HAS ou l'ANSM (ou sur initiatives des ministres chargés de la Santé et la Sécurité Sociale) si les conditions inhérentes à l'octroi ne sont plus remplies, si le laboratoire ne respecte pas son engagement de déposer une demande d'AMM ou d'inscription au remboursement ou pour des motifs de santé publique (non-respect du PUT-RD, signal de sécurité).

Dans ce cas, un arrêté de fin de prise en charge dérogatoire est publié au JO. S'ensuit alors une période de continuité de traitement à la charge du laboratoire pour les patients ayant bénéficié jusqu'alors du produit dans le cadre de l'Accès Précoce. Cette période ne peut excéder un an à partir de la publication de l'arrêté. Dans le cas où la suspension est sustentue par des raisons sérieuses relatives à la sécurité du patient, cette continuité de traitement n'est pas applicable.

4. L'Accès Précoce, un défi pour tous les acteurs du système de santé

Pensé avant tout pour les patients atteints de maladies graves, rares ou invalidantes sans alternative thérapeutique satisfaisante, l'Accès Précoce leur offre une chance de bénéficier de traitements innovants en amont de leur mise sur le marché. Ces innovations représentent donc un espoir de guérison ou du moins, une amélioration clinique ou un gain de temps précieux face à la progression de leur maladie. Au sein du processus d'évaluation d'une demande d'AP, les associations de patients peuvent apporter leur contribution pour une meilleure compréhension de la maladie, ses impacts sur la vie quotidienne et des attentes vis-à-vis du traitement envisagé. Bien qu'elles ne prennent pas part à la décision, leur contribution prend forme d'un document spécifique recueilli par la HAS, dans lequel elles expriment la réalité vécue par les patients et l'espoir que suscite l'innovation thérapeutique évaluée.

Cependant, permettre un accès dérogatoire à des traitements sur la base de données précoces, soulève également des défis complexes. En effet, la HAS, dans son évaluation, doit répondre à l'enjeu d'accélérer l'accès à ces thérapies innovantes tout en garantissant la sécurité des patients et le bon usage du médicament. Les textes de loi prévoient qu'elle évalue les demandes d'AP dans un délai de 3 mois maximum ce qui requiert une analyse rapide mais

rigoureuse et approfondie de l'efficacité et de la sécurité présumées des médicaments dans un délai contraint et nécessite une gestion efficace de ses ressources. L'Accès Précoce est souvent décrit comme une prise de pari : accorder un AP revient pour la HAS, à prendre un pari éclairé sur la valeur thérapeutique d'un médicament en s'appuyant sur des données encore incomplètes mais prometteuses. Sa décision engage à la fois sur le plan scientifique et éthique.

Du côté des industriels, l'AP constitue un défi pour la préparation de dossiers solides et complets avec à l'appui, des données probantes de sécurité et d'efficacité malgré le stade précoce de développement du produit. Le dispositif implique également des défis logistiques avec l'engagement du laboratoire à mettre à disposition le médicament dans un délai de 2 mois après l'octroi et la gestion du recueil des données auprès des hôpitaux. De plus, bien que l'AP permette un remboursement anticipé du produit, les industriels font face à des incertitudes quant à la pérennité de la prise en charge après l'évaluation de DC. En effet, l'obtention de l'AP ne garantit pas un avis favorable pour l'inscription au remboursement ni que le processus ira jusqu'à l'inscription du produit sur les listes de médicaments remboursables et que les conditions financières négociées seront rentables pour l'entreprise. De plus, les remises de débouclage (les sommes restituées à l'Assurance Maladie correspondant à la différence entre le prix négocié et l'indemnité réclamée aux hôpitaux durant l'AP) peuvent s'avérer colossales pour de petites entreprises avec un faible nombre de produits et/ou un faible chiffre d'affaires et ce malgré les remises provisionnelles annuelles versées.

Par ailleurs, les professionnels de santé ont également un rôle à jouer dans ce dispositif. Les médecins doivent identifier les patients éligibles au traitement en AP, justifier la pertinence de la demande et assurer un suivi rigoureux tout au long du traitement notamment par le remplissage des fiches d'initiation et de suivi permettant la collecte de données. Leur responsabilité est d'autant plus importante que les données sur l'efficacité ou la tolérance du produit peuvent parfois être limitées (ex. maladie rare, faible nombre de malades). Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) deviennent des acteurs-clés du bon usage mais aussi des relais pour la vigilance clinique afin de garantir la sécurité des patients et contribuer au recueil des données.

L'AP représente donc un équilibre délicat entre d'un côté, l'urgence à fournir des traitements innovants aux patients en impasse thérapeutique et de l'autre côté la nécessité de garantir leur sécurité et leur efficacité, tout cela en gérant les aspects économiques et réglementaires complexes. Le dispositif met ainsi à l'épreuve la capacité du système de santé à concilier innovation, équité et réactivité.

Trois ans et demi après sa mise en place, cette thèse a consisté à mettre en place un suivi exhaustif de toutes les décisions d'Accès Précoce dans le but de dresser un bilan objectif de la réforme, d'évaluer l'efficacité du dispositif et l'impact que cela a eu sur les patients, les

industriels, les professionnels de santé et le système de Santé. L'objectif était ainsi d'identifier ses forces et ses potentielles limites pour envisager des pistes d'amélioration et optimiser son fonctionnement.

II. Méthodologie

Les analyses présentées dans cette thèse s'appuient sur une base de données conçue pour recenser et analyser les avis de la Commission de la Transparence (CT) et les décisions rendues par le Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le cadre de l'Accès Précoce. Cet outil a été développé dans le but de suivre de manière exhaustive les différentes variables associées aux demandes et décisions d'AP, permettant ainsi d'en dresser un bilan trois ans et demi après son entrée en vigueur. Par ailleurs, la base de données contient également des informations relatives à l'évaluation pour le remboursement de DC des produits évalués dans le cadre d'une demande d'Accès Précoce afin d'évaluer les impacts de la réforme sur l'accès et le remboursement des médicaments innovants.

La construction de la base de données s'est déroulée en 3 étapes : collecte des données, création de la base de données et analyse des variables.

1. Collecte des données

Les données intégrées dans la base ont été extraites des avis de la CT et des décisions du Collège de la HAS, couvrant la période du 1^{er} juillet 2021, date de mise en place de l'AP, au 1^{er} janvier 2025. L'ensemble des avis et décisions publiés au cours de cette période a été systématiquement inclus afin de garantir l'exhaustivité.

La saisie des données a été effectuée manuellement pour chaque document en s'appuyant sur une méthodologie rigoureuse. Afin de minimiser les erreurs potentielles, chaque entrée a été soumise à une procédure de double vérification *via* le contrôle croisé par un second opérateur. Cette étape clé a permis d'assurer l'exactitude et la fiabilité des informations collectées, essentielles pour la qualité des analyses ultérieures.

2. Construction de la base de données

Les données collectées ont été organisées dans un fichier Excel. Chaque décision rendue pour un médicament représente une entrée (une ligne) dans la base. Le tableau comporte quatre sections distinctes : une partie concernant l'identité du produit, une seconde l'évaluation de la demande d'Accès Précoce. Les troisième et quatrième parties concernent l'évaluation de la demande de remboursement dans le cadre du DC et la publication au JO de l'arrêté d'inscription de la spécialité sur la/les liste(s) des médicaments remboursables associée éventuellement à un avis relatif au prix (

Figure 7).

Identité	Accès Précoce	Droit Commun	Remboursement / JO
- Nom de spécialité - DCI - ATC	- Aire thérapeutique - Indication - Type d'AP - Classification - Date et type d'AMM - Données fournies - Critères d'éligibilité selon la CT - Critères d'éligibilité selon le Collège - Avis de la CT - Décision du Collège - Dates de dépôt, passage, décision - Arrêt de l'AP et motif	- Indication demandée - Indication obtenue - Listes demandées - SMR / ASMR attribués - Population cible - Données fournies - Dates de dépôt, de passage en CT, adoption de l'avis - Audition, modification	- Date de publication - Listes - PFHT publié

Figure 7 : Schéma représentant les différentes parties du tableau de suivi des Accès Précoces et les informations recueillies

Le tableau a été construit de sorte à permettre une lecture rapide et précise des informations extraites mais également de réaliser des analyses sur les différentes variables. Un filtre peut être appliqué afin de n'afficher que les produits répondant à des critères spécifiques.

2.1. Partie concernant l'évaluation de la demande d'Accès Précoce

Différentes informations issues des avis et décisions de la HAS au sujet de la demande d'Accès Précoce ont été utilisées comme variables de suivi et entrées manuellement dans chaque colonne. Parmi ces variables figurent le nom de la spécialité, sa DCI, le laboratoire exploitant, la date d'AMM et de manière générale, tout ce qui a trait à « l'identité » du médicament. A ces variables « d'identité » s'ajoutent également l'indication concernée par la demande, les informations sur les données cliniques soumises sur lesquelles s'appuie la CT pour évaluer la demande d'AP mais également les critères d'éligibilité évalués, ou encore les dates clés concernant la demande comme la date de dépôt du dossier ou la date de passage à la CT.

Il convient de noter que, lorsque la demande portait sur une association de deux traitements, une seule ligne était remplie si les deux produits appartenaient au même laboratoire. En revanche, deux lignes distinctes étaient complétées si les traitements concernés relevaient d'entreprises différentes.

2.2. Partie concernant l'évaluation de la demande d'inscription au remboursement

Afin d'observer un éventuel impact de l'obtention d'un AP sur l'évaluation du remboursement dans le cadre du DC, une section dédiée à l'évaluation au remboursement inclut notamment des informations telles que l'indication revendiquée pour le remboursement, les données cliniques soumises, les niveaux de SMR et d'ASMR obtenus et les différentes dates inhérentes à cette évaluation.

2.3. Partie concernant la publication au JO de l'inscription de la spécialité sur la/les liste(s) des médicaments remboursables

Cette partie contient des informations sur la publication au JO de l'inscription au remboursement du produit telles que la date du JO, la ou les listes sur lesquelles le produit est inscrit ou encore le montant de l'indemnité réclamée aux hôpitaux durant l'AP et le PFHT publié au JO. Les différentes dates renseignées dans les deux parties précédentes combinées à la date du JO permettent de calculer différents délais : délai de négociation (entre l'avis CT et l'inscription publiée au JO), délai d'accès au marché (entre l'AMM et l'inscription publiée au JO).

3. Analyses des variables

Dans un objectif d'automatisation des analyses descriptives et comparatives au fur et à mesure du remplissage de la base de données, des onglets ont été créés par analyse ou variable suivie dans le fichier Excel et des formules utilisées pour répondre aux différentes problématiques.

3.1. Classification des motifs de demande d'Accès Précoce

Dans cet onglet, 7 motifs différents de demandes d'Accès Précoce sont comptabilisés. En effet, la demande peut concerner un nouveau produit qui n'a jamais été mis sur le marché dans aucune indication, auquel cas, le motif sera « Nouvelle entité ». Elle peut également concerner un produit déjà présent sur le marché pour lequel l'AP constitue une nouvelle indication. Ces produits sont regroupés dans « Nouvelle indication ». Certaines spécialités ont changé leurs modalités durant la durée de leur AP notamment leur indication et seront à nouveau évaluées par la CT sous le motif de « modification des conditions d'AP ». Les produits ayant obtenu un AP1 (pré-AMM), puis leur AMM par la suite doivent redéposer un dossier pour changer de statut et passer en AP2 (post-AMM). Ils sont alors comptabilisés sous le titre « Continuité de prise en charge ».

Par ailleurs, l'AAP étant octroyée pour une durée maximale de 12 mois, si au terme de ce délai, le produit n'a pas obtenu son remboursement (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de publication d'arrêté d'inscription au JO), le laboratoire peut demander un renouvellement de l'AP. Il doit déposer un dossier de demande de renouvellement auprès de la HAS, qui sera évalué en CT. Ces produits sont comptabilisés sous le motif « Renouvellement ». Par la suite, des produits se sont vu renouveler leur AP une seconde, voire une troisième fois, les motifs « Renouvellement (2) » et « Renouvellement (3) » ont alors été ajoutés.

Enfin, un AP pouvant être retiré à la demande du laboratoire ou sur auto-saisine de la HAS, un motif « Retrait » a également été ajouté.

Dans la suite du document, le terme « demande initiale » est utilisée pour qualifier la première d'AP pour un produit dans une indication qu'elle concerne une nouvelle entité ou une nouvelle indication pour différencier la demande originale d'AP des demandes de renouvellement, de modifications ou de retrait qui ont pu survenir par la suite (Figure 8).

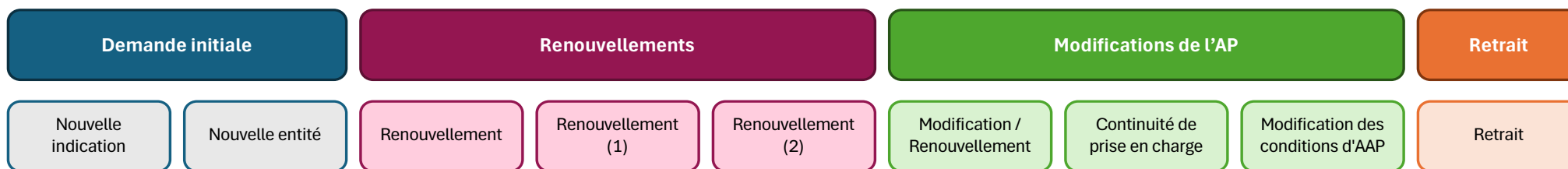


Figure 8 : Classification des demandes d'Accès Précoce

3.2. Aires thérapeutiques

Les AP sont comptabilisés par aire thérapeutique. Cette analyse permet de mettre en évidence les principaux domaines des produits concernés par des demandes d'AP.

3.3. Nombre de produits en Accès Précoce selon les laboratoires

Cet onglet permet de comptabiliser les produits pris en charge au titre de l'AP en fonction des laboratoires pharmaceutiques exploitants. Les différentes entités appartenant à un même groupe pharmaceutique sont regroupées sous un seul nom. Par exemple, les produits de la société Celgène, rachetée par Bristol Myers Squibb (BMS) en 2019, sont inclus dans la comptabilisation des produits de BMS.

L'objectif principal de cette analyse est non seulement d'identifier les principaux laboratoires développant des traitements innovants et demandant un AP mais également d'examiner plusieurs aspects selon les laboratoires comme le type d'AP demandé (AP1 ou AP2), la proportion d'AP octroyés ou refusés, etc.

3.4. Analyse des Accès Précoces évalués

Cet onglet regroupe différentes analyses réalisées sur les AP évalués tels que le nombre de dossiers évalués, la nature des données cliniques soumises, les décisions (octroi ou refus) ou encore les taux d'AP1 et d'AP2 parmi les dossiers évalués.

3.5. Analyse des Accès Précoces refusés

Les produits s'étant vu refuser l'AP sont comptabilisés et analysés dans cet onglet. Chaque critère d'éligibilité refusé est comptabilisé et une comparaison est également faite entre l'avis rendu par la CT et la décision du Collège pour chaque critère afin de mettre en évidence une éventuelle contradiction entre les deux entités de la HAS. Enfin, des analyses de l'aire thérapeutique des produits refusés, du motif et du type d'AP (pré ou post-AMM), du nombre de critères refusés et des données cliniques soumises ont été ajoutées.

3.6. Analyse des divergences entre l'avis de la Commission de la Transparence et la décision du Collège

Certains produits montraient une divergence entre l'avis de la CT (favorable ou défavorable) et la décision finale prise par le Collège (octroi ou refus). Ces produits sont comptabilisés et analysés dans cet onglet.

3.7. Dynamique du nombre de dossiers d'Accès Précoce déposés et évalués

Cette analyse permet de quantifier le nombre de dossiers déposés par les laboratoires et évalués par la CT depuis juillet 2021. Par ailleurs, une analyse de la proportion de refus au cours du temps a également été ajoutée dans cet onglet.

3.8. Délais

Grâce aux différentes dates remplies dans la base telles que la date d'AMM, les dates de dépôt de dossier, de passage en CT pour l'AP ou pour le DC, il est possible de calculer différents délais. Parmi eux, on peut notamment déterminer le délai d'évaluation du dossier par la CT (intervalle entre le dépôt du dossier et son passage en commission) ou le délai entre l'obtention de l'AMM et le dépôt de la demande d'AP. Les délais de négociation (avis CT – JO) et délai d'accès au marché (AMM – JO) sont également calculés dans cet onglet (Figure 9).

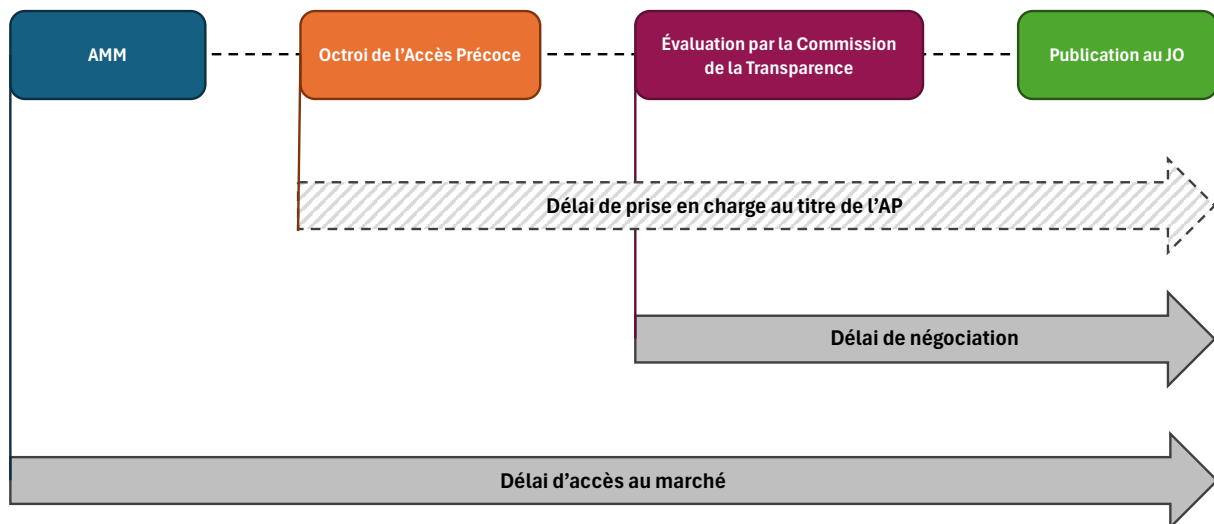


Figure 9 : Délais calculés avec les différentes dates remplies dans la base de données

Ces délais sont calculés pour l'ensemble des produits pour lesquels un AP a été demandé. Ces délais ont également été calculés selon le motif de la demande d'AP ou la décision finale (octroi ou refus) afin de mettre en évidence un éventuel impact de l'AP sur les délais de négociation et d'accès au marché.

3.9. Analyse des évaluations de Droit Commun à la suite d'une demande d'Accès Précoce

Certains produits ayant demandé une prise en charge au titre de l'Accès Précoce ont été évalués pour leur inscription au remboursement de DC. Cet onglet permet donc d'analyser différents aspects et critères de l'évaluation tels que les niveaux de SMR et d'ASMR obtenus et ce selon la décision d'AP (octroyé ou refusé) ou encore selon les données cliniques

présentées dans le dossier de demande. Ces analyses permettent ainsi de mettre en regard l'évaluation réalisée pour la demande d'AP et celle pour son inscription au remboursement afin de mesurer un potentiel impact de la prise en charge dérogatoire sur l'évaluation pour le remboursement.

3.10. Analyse des arrêtés d'inscription sur les listes de médicaments remboursables et avis relatifs au prix publiés au Journal Officiel

Certains produits pour lesquels un AP a été demandé ont été évalués pour le remboursement puis inscrits ultérieurement sur la/les liste(s) de médicaments remboursables dans le cadre du DC. Dans cet onglet sont analysés les listes sur lesquelles ces produits ont été inscrits (liste SS, liste coll, liste en sus), les niveaux de décotes appliquées aux indemnités réclamées aux hôpitaux pour déterminer le PFHT selon le niveau d'ASMR obtenu lors de l'évaluation pour le remboursement de DC.

3.11. Méthode statistique

Afin d'analyser l'existence d'une association entre les produits ayant obtenu un AP et les produits ayant été évalués pour le DC, un test d'indépendance du χ^2 a été réalisé.

L'hypothèse nulle (H_0) correspondait à l'indépendance entre les deux variables tandis que l'hypothèse alternative (H_1) représentait le fait qu'il existait une association entre l'obtention d'un AP et l'évaluation pour le DC. Le seuil de significativité α a été fixée à 5% avec un degré de liberté de 1. Lorsque la valeur p obtenue était inférieure à ce seuil, l'hypothèse H_0 était rejetée indiquant une association statistiquement significative entre les variables.

III. Résultats

Grâce au suivi et à l'analyse des décisions d'Accès Précoce, il est possible de réaliser un bilan notamment quantitatif de la réforme depuis sa mise en application, le 1^{er} juillet 2021.

Au 1^{er} janvier 2025, la HAS avait évalué 320 dossiers d'Accès Précoce, dont 201 correspondaient à une demande initiale, c'est-à-dire la première demande d'AP pour un produit donné dans une indication spécifique qu'elle concerne une nouvelle entité ou une nouvelle indication d'un produit déjà remboursé (Figure 10).

Parmi ces 201 demandes initiales, 156 avait ensuite fait l'objet d'une évaluation en vue d'une inscription au remboursement de DC. Sur ce total, 85 ont abouti à la publication au JO d'un arrêté d'inscription sur les listes de médicaments remboursables pour l'indication concernée, signifiant que ces produits bénéficient désormais d'une prise en charge dans le cadre du DC et n'entrent donc plus dans le dispositif d'Accès Précoce.

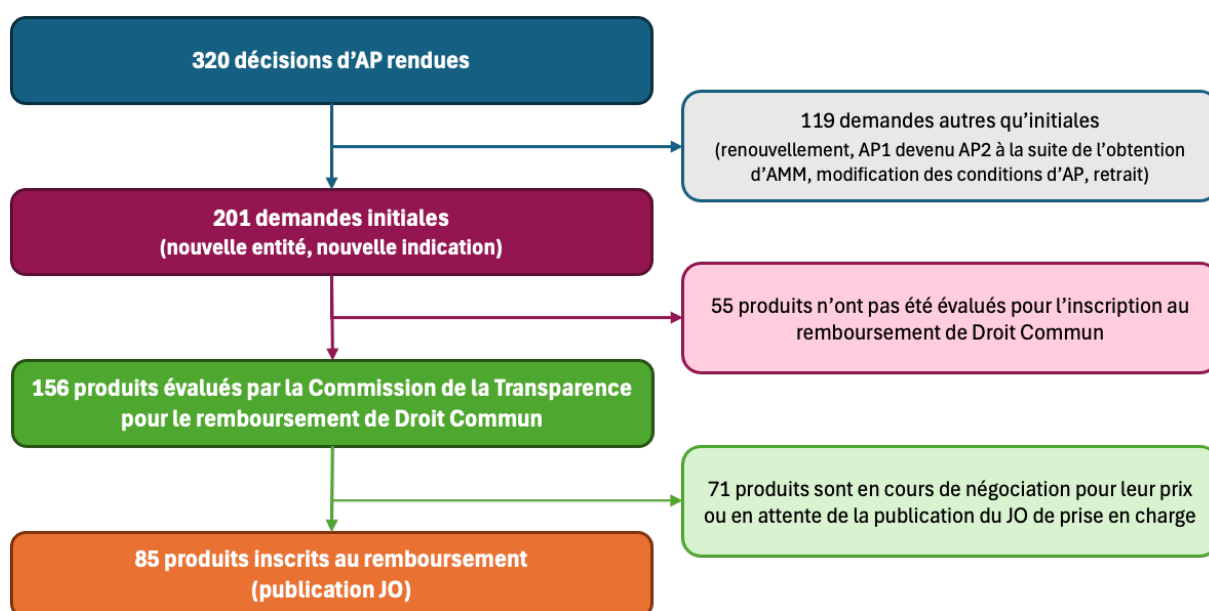


Figure 10 : Devenir des produits ayant été évalués pour l'Accès Précoce : de la demande initiale évaluée par la HAS jusqu'à une éventuelle prise en charge au titre du Droit Commun (au 1^{er} janvier 2025)

1. Analyse des décisions d'Accès Précoce

A travers la complétion de la base de données, une analyse fine des différentes variables de la décision d'AP a pu être réalisée.

1.1. Classifications des demandes d'Accès Précoces

Parmi les 320 dossiers évalués par la Commission de la Transparence, la majorité concernait une demande initiale, c'est-à-dire la première demande pour un nouveau produit ou une nouvelle indication (201 demandes soit 62,8% des dossiers évalués ; Figure 11). Ces demandes

initiales ont autant concerné des produits en attente d'AMM (89 demandes en AP1) que des produits ayant obtenu leur AMM (112 demandes en AP2).

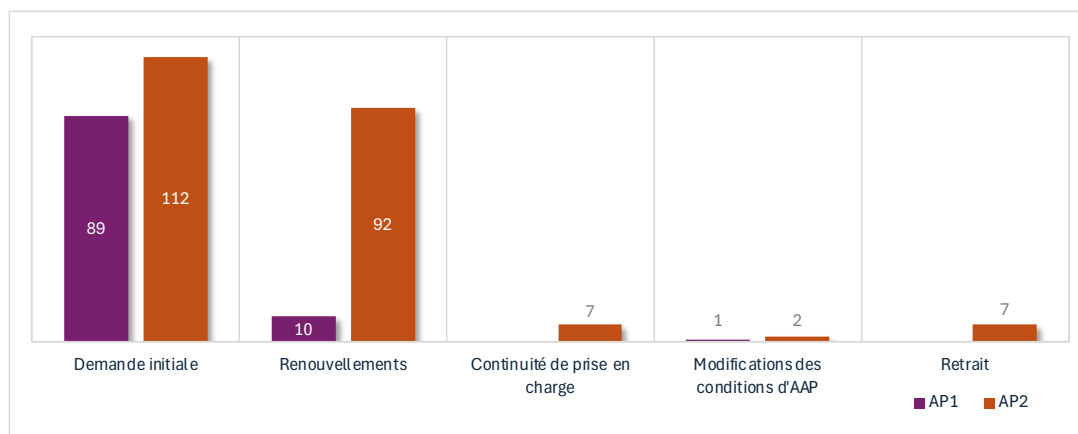


Figure 11 : Classification résumée des demandes d'Accès Précoce évaluées

Note : AAP = Autorisation d'Accès Précoce ; AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

Une part importante des dossiers évalués visait également les renouvellements (102 dossiers, 31,9%), majoritairement d'AP2. De façon minoritaire, la CT a évalué des continuités de prise en charge (7 dossiers, 2,2%), des retraits (7 dossiers ; 2,2%) et des modifications des conditions de l'AP (3 dossiers ; 0,9%).

Parmi les 201 demandes initiales, 96 (47,8%) se rapportaient à une nouvelle indication (45 dossiers de demande d'AP1 et 51 d'AP2 ; Figure 12) et 105 (52,2%) une nouvelle entité (44 AP1 et 61 AP2).

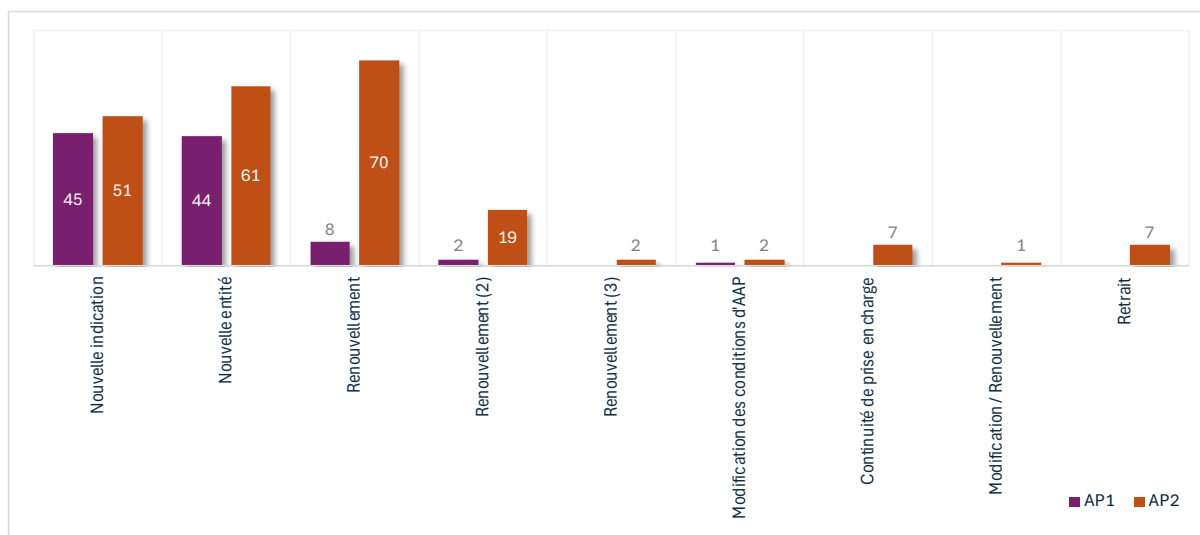


Figure 12 : Classification détaillée des demandes d'Accès Précoces évaluées

Note : AAP = Autorisation d'Accès Précoce ; AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

Concernant les renouvellements, 78 demandes de premier renouvellement ont été évaluées par la CT (8 AP1 et 70 AP2). Les demandes de second et troisième renouvellement sont minoritaires respectivement de 21 et 2 dossiers.

1.2. Aires thérapeutiques des Accès Précoce

Parmi les 320 dossiers évalués par la Commission de la Transparence du 1^{er} juillet 2021 au 1^{er} janvier 2025, l'oncologie a été majoritairement concernée avec 134 demandes pour un produit dans les tumeurs solides (41,9% des dossiers) et 31 pour un produit dans les cancers du sang (9,7% ; Figure 13). Les maladies rares et l'infectiologie quant à elles représentent respectivement 18,1% et 7,2% des dossiers évalués (respectivement 58 et 23 dossiers).

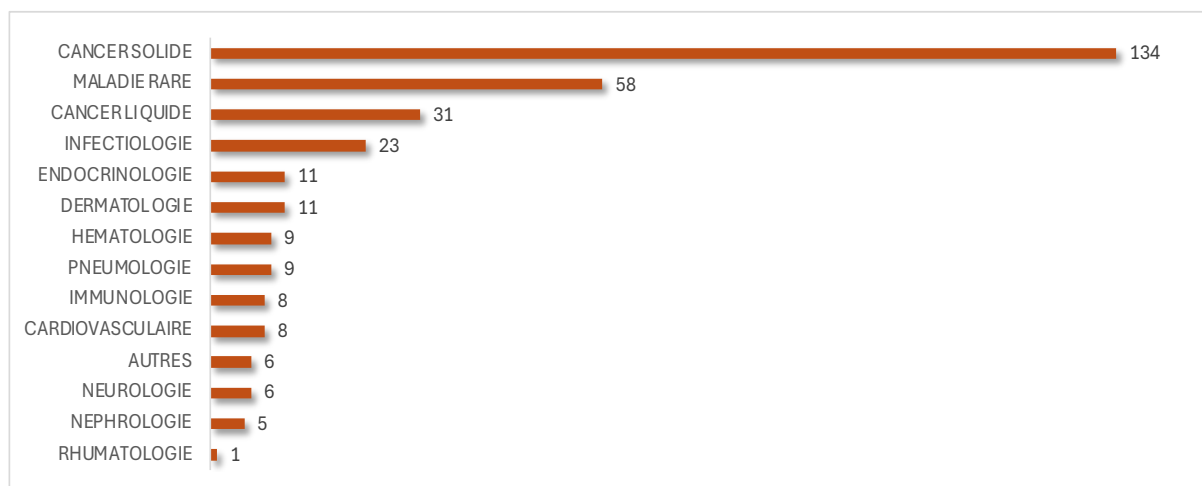


Figure 13 : Répartition des aires thérapeutiques des demandes d'Accès Précoce évaluées par la Commission de la Transparence

Concernant les demandes initiales d'AP (c'est-à-dire uniquement les nouvelles entités et nouvelles indications), plus de la moitié sont des produits d'oncologie (103 dossiers, 51,2% ; Figure 14). Il est à noter que si l'infectiologie a pris une place importante durant la période de COVID-19, elle tend à diminuer au profit des maladies rares, l'aire thérapeutique la plus représentée après l'oncologie (33 dossiers, 16,4%).

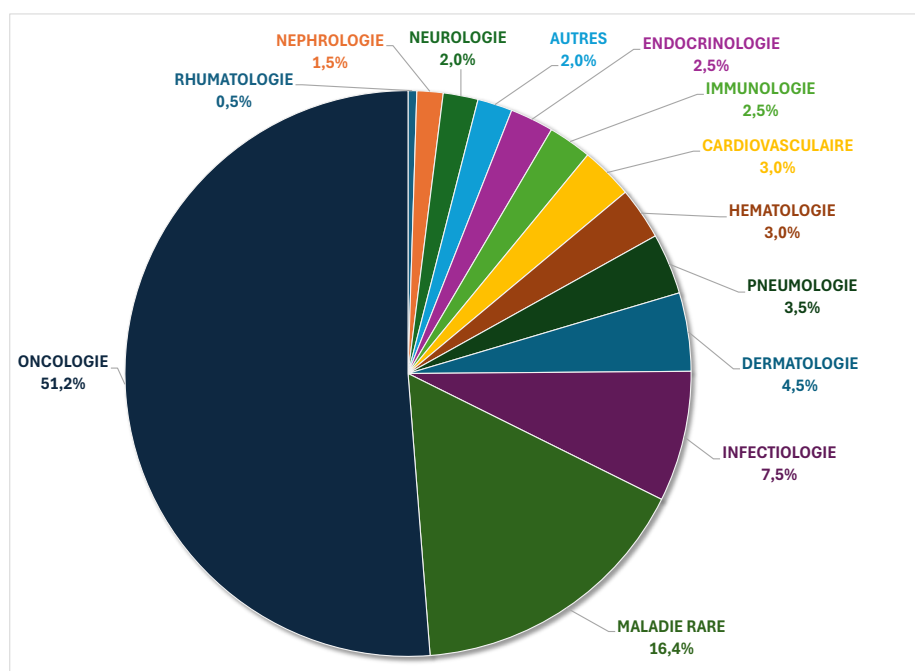


Figure 14 : Aires thérapeutiques des demandes initiales (nouvelles entités et nouvelles indications) d'Accès Précoce évaluées

1.3. Laboratoires déposant des demandes d'Accès Précoce

Les principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux en termes de chiffre d'affaires déposent la majorité des demandes d'AP (Figure 15). Cette analyse porte uniquement sur les demandes initiales en excluant les demandes de renouvellement, les modifications de conditions d'AAP et de retrait.

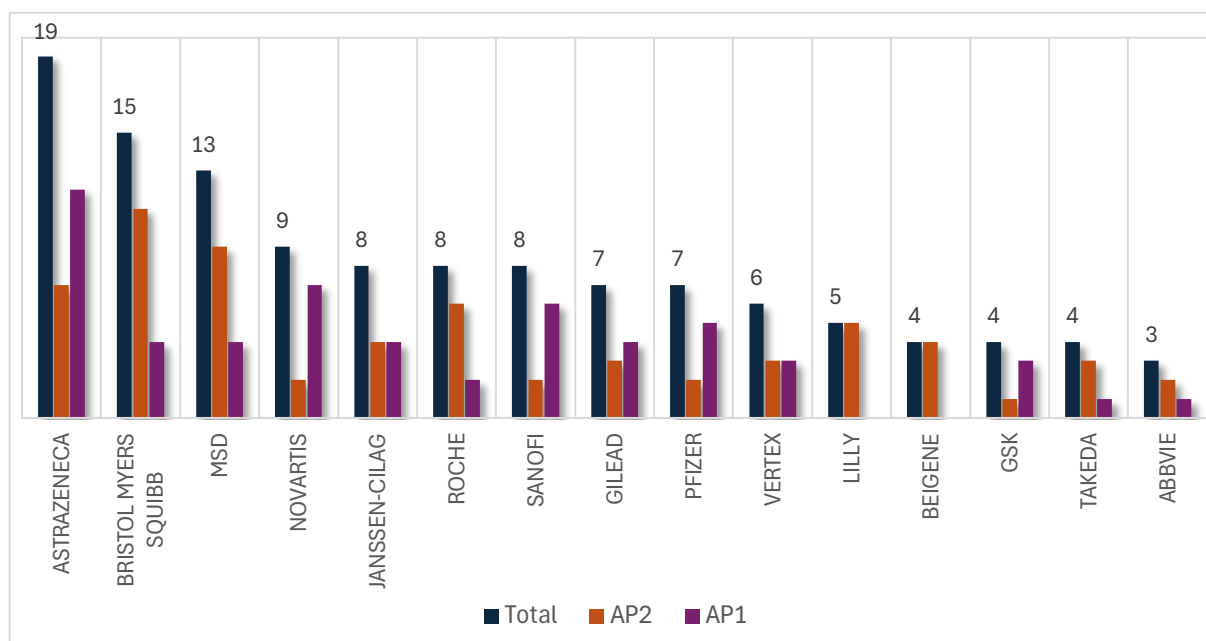


Figure 15 : Classement des 15 laboratoires déposant le plus de demandes d'Accès Précoce

Note : AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

AstraZeneca qui comptabilise également les demandes d'AP d'Alexion Pharmaceuticals¹³, se positionne en tête avec 19 demandes initiales d'AP évaluées. Viennent ensuite Bristol Myers Squibb¹⁴ (BMS) et MSD pour qui il convient de noter que les demandes concernent majoritairement un seul produit chacun dans différents types de cancer (OPDIVO® et KEYTRUDA®, leur blockbuster respectif qui comptabilisent respectivement 8 et 9 demandes d'AP).

1.4. Demandes d'Accès Précoce évaluées

1.4.1. Analyses des décisions d'Accès Précoces rendues

Au 1er janvier 2025, parmi les 320 dossiers évalués, 213 concernaient une demande d'AP2 (66,6%), 100 dossiers, une demande d'AP1 (31,3% ; Figure 16). Au total, 248 AP ont été octroyés (77,7% ; 70 AP1 et 178 AP2), 65 refusés (20,4% ; 30 AP1 et 35 AP2) et 7 retirés (6 sur demande de l'industriel et un sur auto-saisine de la HAS).

¹³ Astra Zeneca a acquis Alexion Pharmaceuticals en décembre 2020.

¹⁴ BMS ayant acquis Celgène en 2019, les AP des produits issus de Celgène sont donc comptabilisés avec ceux de BMS

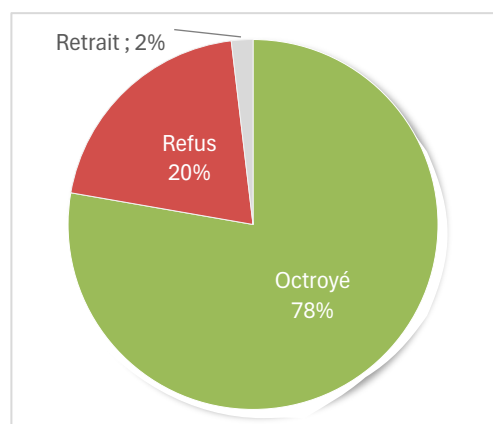


Figure 16 : Décisions relatives aux demandes d'Accès Précoce évaluées

La majorité des AP2 octroyées concernait des renouvellements (88 dossiers, 51,7%¹⁵ ; Figure 17). Ainsi, 70,6% des décisions ont été positives lors d'une demande initiale (142 dossiers).

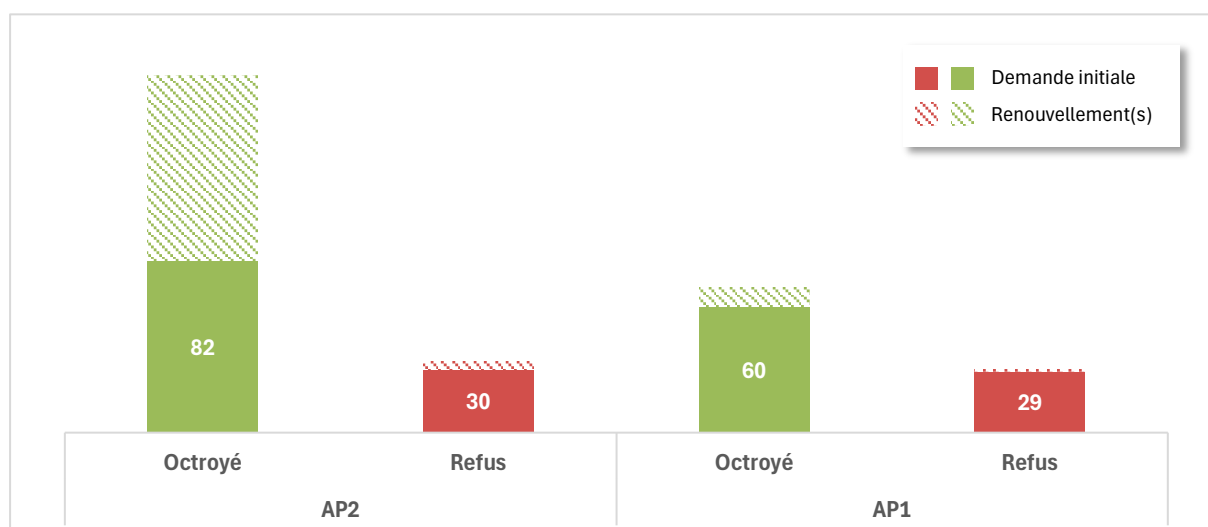


Figure 17 : Décisions d'Accès Précoce rendues selon le type et le motif de la demande

Note : 16 produits ont été exclus (7 continuités de traitement, 3 modifications d'AP et 7 retraits) car ils n'ont pas été basés sur l'évaluation classique et/ou n'ont pas abouti à une décision de type « Octroi » ou « Refus ».

AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

Parmi les 201 produits évalués dans le cadre d'une demande initiale (nouvelle entité ou nouvelle indication), la majorité (68,0%) présentait des données cliniques matures c'est à dire des essais comparatifs (62,4%, un essai de phase III, 4,7%, un essai de phase II/III et 0,9% un essai de phase I/II/III) à l'appui de leur demande, 15,5%, un essai de phase II et 11,3% des données immatures (phase I ou phase I/II, essai clinique non comparatif). Quelques produits des données issues de la littérature (1,4%), des données d'utilisation récoltées pendant une période d'ATU (0,9%), des données in vitro (0,5%) ou encore des études observationnelles (Figure 18).

¹⁵ Ici, les modifications de conditions d'AP, les continuités de traitement et les retraits (n = 17) sont exclus du calcul car le processus d'évaluation et/ou la décision n'aboutissait pas à une décision « octroi » ou « refus ».

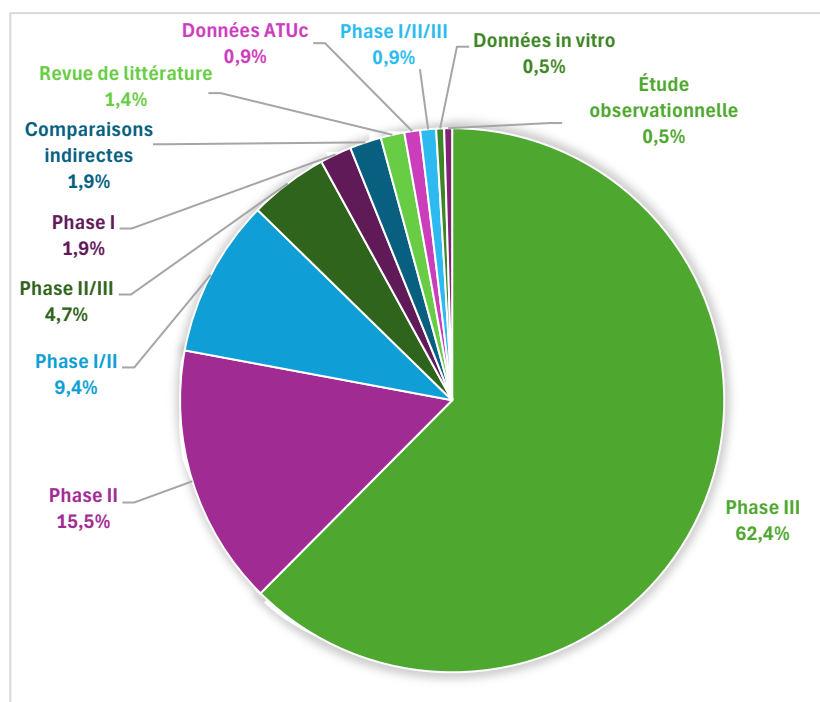


Figure 18 : Données soumises à l'appui de la demande d'Accès Précoce

Par ailleurs, 48 demandes d'AP ont concerné un produit possédant une AMM conditionnelle¹⁶. Parmi elles, 29 demandes initiales ont abouti à 21 AP octroyés et 8 refusés.

Enfin, les associations de patients et groupes d'utilisateurs du système de santé peuvent contribuer à l'évaluation d'un médicament dans le cadre du remboursement de DC ou d'une demande d'AP en s'exprimant sur la façon dont les patients vivent leurs maladies, leurs traitements actuels et les attentes suscitées par les traitements à venir. Pour ce faire, la HAS publie sur son site les médicaments ouverts à contribution¹⁷ pour lesquels une demande de remboursement ou de prise en charge au titre de l'AP a été déposée dans une indication donnée. Les associations de patients peuvent alors remplir un questionnaire qui sera transmis et pris en compte lors de la réunion de la CT au sujet du médicament concerné.

Ainsi, plus de la moitié des dossiers de demande initiale d'AP évalués au 1^{er} janvier 2025 présentaient une contribution de patients (118 dossiers, 59%) et 9,0% pour les renouvellements (18 dossiers). Ce dernier chiffre doit être considéré avec prudence car la HAS, lors des premiers renouvellements en 2022 n'ouvraient pas de contribution patients sur son site.

¹⁶ Une AMM conditionnelle peut être octroyée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sous conditions, pour une durée limitée, sur des données cliniques encore incomplètes mais suffisamment prometteuses. Accordée si le rapport bénéfice/risque est positif et en l'absence de médicaments équivalents, l'entreprise s'engage alors à fournir des données complémentaires dans un délai défini. Une fois ces données fournies, l'AMM conditionnelle peut être transformée en AMM standard.

¹⁷ [Contribuer à l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement ou d'une autorisation d'accès précoce](#)

1.4.2. Accès précoces refusés et critères motivant cette décision

Au 1er janvier 2025, 65 produits se sont vu refuser une demande d'AP dont plus de la moitié en oncologie (34 dossiers ; 52,3% ; Figure 19).

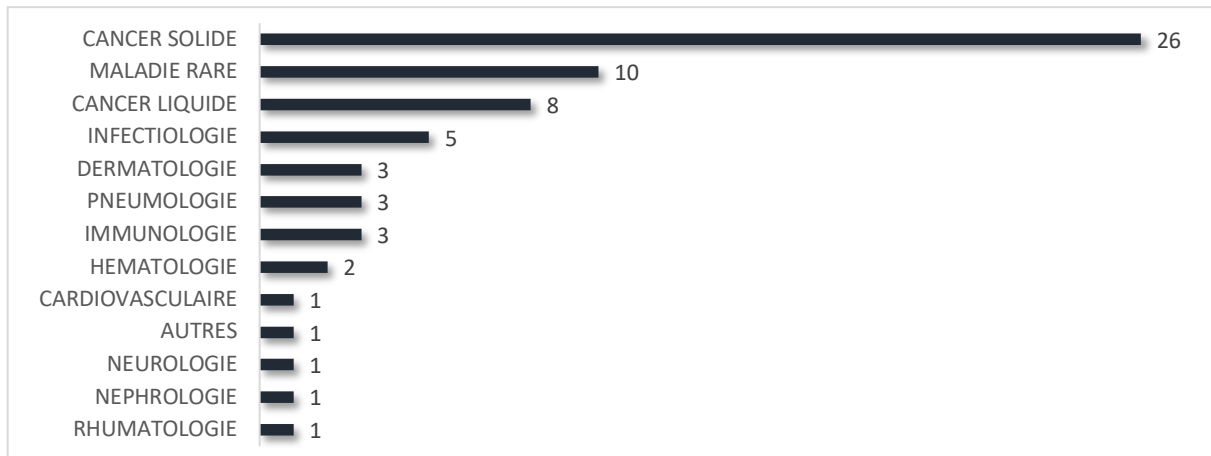


Figure 19 : Aires thérapeutiques concernées par les demandes d'Accès Précoces refusées

Les refus ont concerné quasiment autant les demandes d'AP2 que d'AP1, respectivement de 54% et 46% (35 et 30 dossiers ; Figure 20) et 59 dossiers (91%) étaient des demandes initiales (36 dossiers pour une nouvelle entité et 23 pour une nouvelle indication).

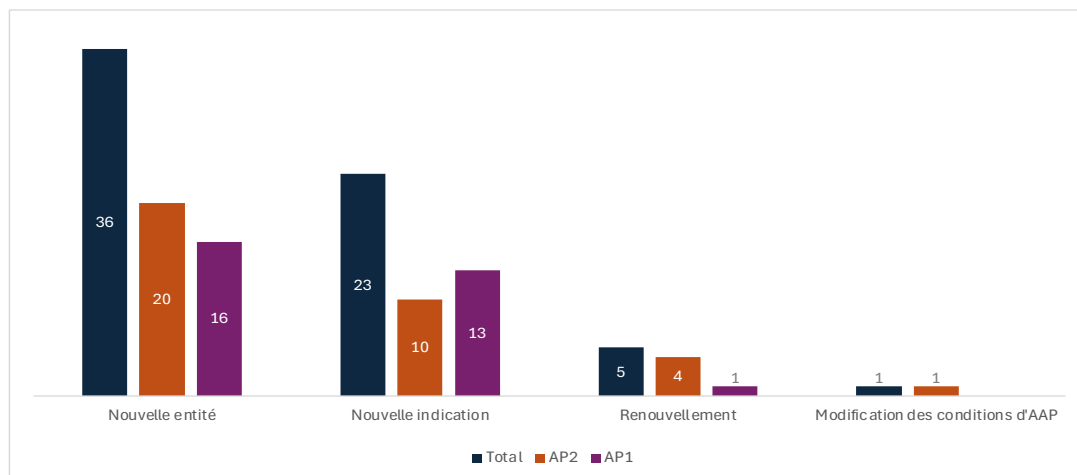


Figure 20 : Classification des demandes d'Accès Précoce refusées selon le type de demande

Note : AAP = Autorisation d'Accès Précoce ; AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

Cinq renouvellements ont été refusés dont 3 sur la base de l'existence d'un traitement considéré comme approprié : LUMYKRAS dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), AKEEGA dans le cancer de la prostate et VYVGART dans la myasthénie auto-immune généralisée. Concernant ces 2 derniers cas, un traitement approprié a été pris en charge entre l'octroi de l'AP et son renouvellement : LYNPARZA est devenu un traitement approprié pour

AKEEGA car pris en charge au titre de l'AP2¹⁸. De son côté, ULTOMIRIS, au préalable disponible an AP2 de manière concomitante avec VYVGART¹⁹ a été inscrit sur les listes de médicaments remboursables, devenant un traitement approprié et empêchant le renouvellement. Pour LUMYKRAS, le comparateur de l'étude déposée à l'appui du renouvellement a été considéré comme un traitement approprié, les résultats ne montrant pas de perte de chance pour le patient. En effet, malgré une significativité statistique, la CT a jugé que la taille d'effet en termes de survie sans progression n'était pas cliniquement pertinente et dans un contexte de stade avancé du cancer, aucun bénéfice n'avait été démontré en termes de survie globale ni en termes de qualité de vie.

Par ailleurs, près de trois quarts des dossiers refusés lors d'une demande initiale présentaient des données de phase III à l'appui de la demande (42 dossiers ; 71% ; Figure 21). Respectivement 3 et 7 dossiers présentaient des données de phase II/III et de phase II (5,1% et 11,9%). Enfin 7 dossiers présentaient des données considérées comme peu robustes (4 avec des données de phase I/II, 1 dossier avec des données de phase I, 1 dossier avec une revue de littérature et 1 dossier avec une étude observationnelle). Les 6 dossiers de demande de renouvellement ou de modification des conditions d'AAP refusés présentaient des données d'utilisation issues du recueil de données de l'AP et pour un dossier, les résultats d'une étude de phase III.

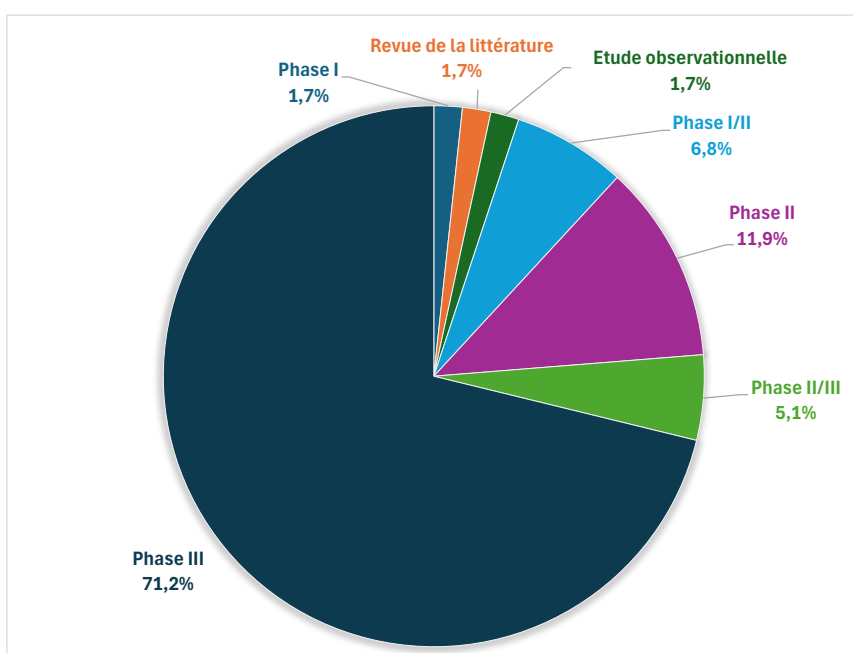


Figure 21 : Données soumises pour la demande initiale d'Accès Précoce refusée

¹⁸ La HAS a considéré que LYNPARZA associé à l'abiratéronne avait la particularité, par rapport au traitement AKEEGA, association fixe, de pouvoir être utilisé sous la forme d'une association libre permettant de moduler la posologie de chacun des deux médicaments associés en cas d'effets indésirables liés à un des composants, sans modifier la posologie de l'autre composant.

¹⁹ La CT avait autorisé la cohabitation des 2 AP dans une même indication du fait d'un développement concomitant des 2 produits ne permettant pas de privilégier l'un des traitements par rapport à l'autre.

Parmi les 4 dossiers refusés avec une étude de phase I/II à l'appui de la demande, 3 correspondaient à un essai de type basket²⁰. Ils ont tous 3 été refusés sur la base de l'existence d'un traitement approprié et du fait que les données préliminaires d'un essai mono-bras de phase I/II avec un taux de réponse objective comme critère de jugement principal ne permettaient pas de lever les incertitudes sur la quantification de l'apport du produit et de préciser sa place au regard des alternatives thérapeutiques existantes.

Une analyse sur les critères d'éligibilité non validés ayant entraîné le refus de l'AP a été réalisée.

Pour rappel, l'AP est octroyé si 5 critères sont remplis :

- *Le médicament est destiné à traiter une maladie rare, grave ou invalidante ;*
- *Il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *La mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;*
- *L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;*
- *Ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*

Dans le cadre d'une demande d'AP2, le critère de présomption d'efficacité et de sécurité est considéré validé par l'AMM. Dans le cadre d'une demande d'AP1, l'ANSM évalue ce critère et atteste ou non de la présomption d'efficacité et sécurité. Si le rapport bénéfice/risque est jugé favorable par l'ANSM, la HAS se prononce sur les 4 autres critères. Dans le cas contraire, le critère est de fait non validé et l'AP refusé, la HAS ne se prononce pas sur les autres critères.

Un seul produit a été refusé par la non-validation des 4 critères évalués par la HAS (Figure 22). Il s'agissait de DUPIXENT®, (dupilumab) dans l'œsophagite à éosinophiles qui avait reçu un avis positif de l'ANSM sur le rapport bénéfice/risque présumé.

La proportion de produits dont l'AP a été refusé sur la base de la non-validation d'un seul critère est constante au cours du temps²¹, environ de 20% quelle que soit l'année. Le critère non validé était dans 8 cas sur 13 la présomption d'efficacité et de sécurité c'est-à-dire que l'ANSM rendait un rapport négatif entraînant le refus d'AP. Trois produits concernaient l'infectiologie (tous en lien avec le COVID-19), trois autres, l'oncologie (tous en lien avec le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules -CBNPC-) et les 2 derniers produits, l'asthme et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). Les 5 autres refus étaient basés sur la seule absence de présomption d'innovation.

²⁰ Les études dites « panier » ou « basket » visent démontrer le bénéfice d'un traitement pour plusieurs pathologies avec un seul et unique essai regroupant toutes ces pathologies. En oncologie, il s'agit de démontrer le bénéfice d'une thérapie ciblée sur des tumeurs présentant la même altération moléculaire, quel que soit le tissu ou l'organe.

²¹ Étant donné le nombre insuffisant de produits refusés en 2021 (n = 4) et le fait que l'année 2021 ne couvre que la période de juillet à décembre, l'analyse se concentre sur les années 2022 à 2024.

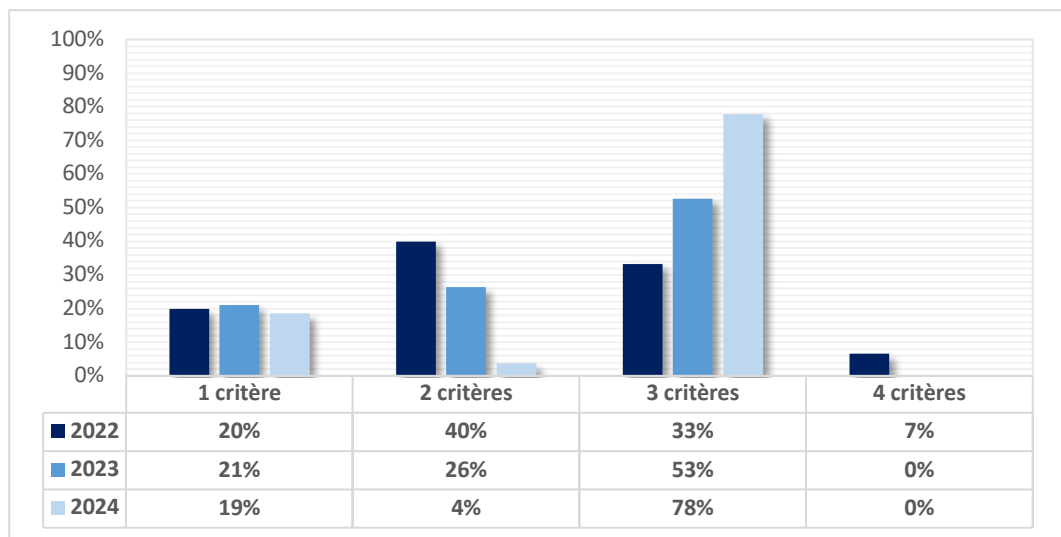


Figure 22 : Évolution du nombre de critères ayant entraîné le refus de l'Accès Précoce au cours du temps

La proportion de dossiers refusés par la non-validation de 2 critères a diminué au fil des années (40% en 2022, 4% en 2024) au profit de la proportion de refus sur la base de 3 critères non validés (33% en 2022, 78% en 2024).

La majorité des décisions de refus repose sur l'existence d'un traitement approprié, la possibilité de différer le traitement ou l'absence de présomption d'innovation (respectivement 47, 52 et 50 demandes refusées), et ce, quel que soit le type d'AP demandé (Figure 23).

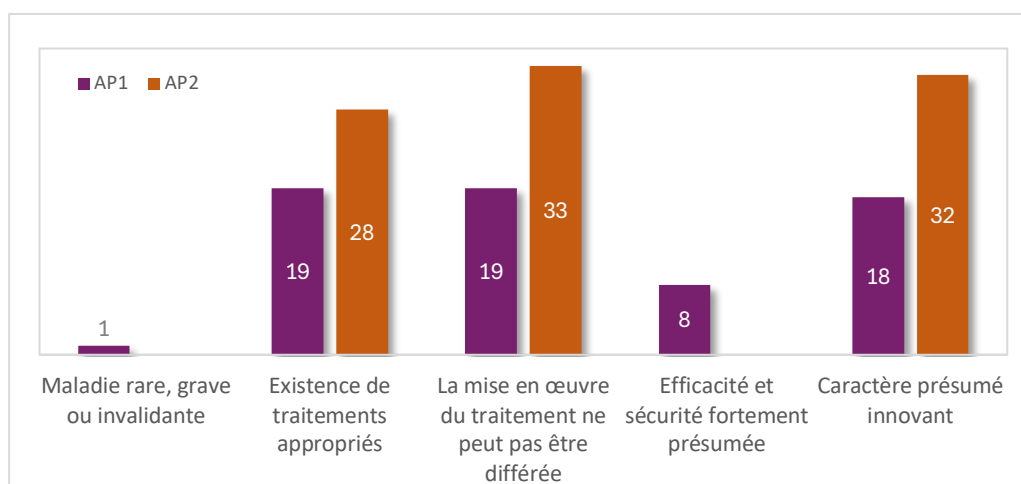


Figure 23 : Nombre de dossiers refusés par critère d'éligibilité évalué par le Collège de la Haute Autorité de Santé selon le type d'Accès Précoce demandé.

Note : plusieurs critères combinés peuvent aboutir au refus de l'Accès Précoce.

AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

Ces 3 critères étaient le plus souvent refusés de manière concomitante lors des évaluations menant à une décision négative. En effet, 39 demandes d'AP ont été refusées sur la base de la non-validation concomitante des 3 critères (Figure 24).

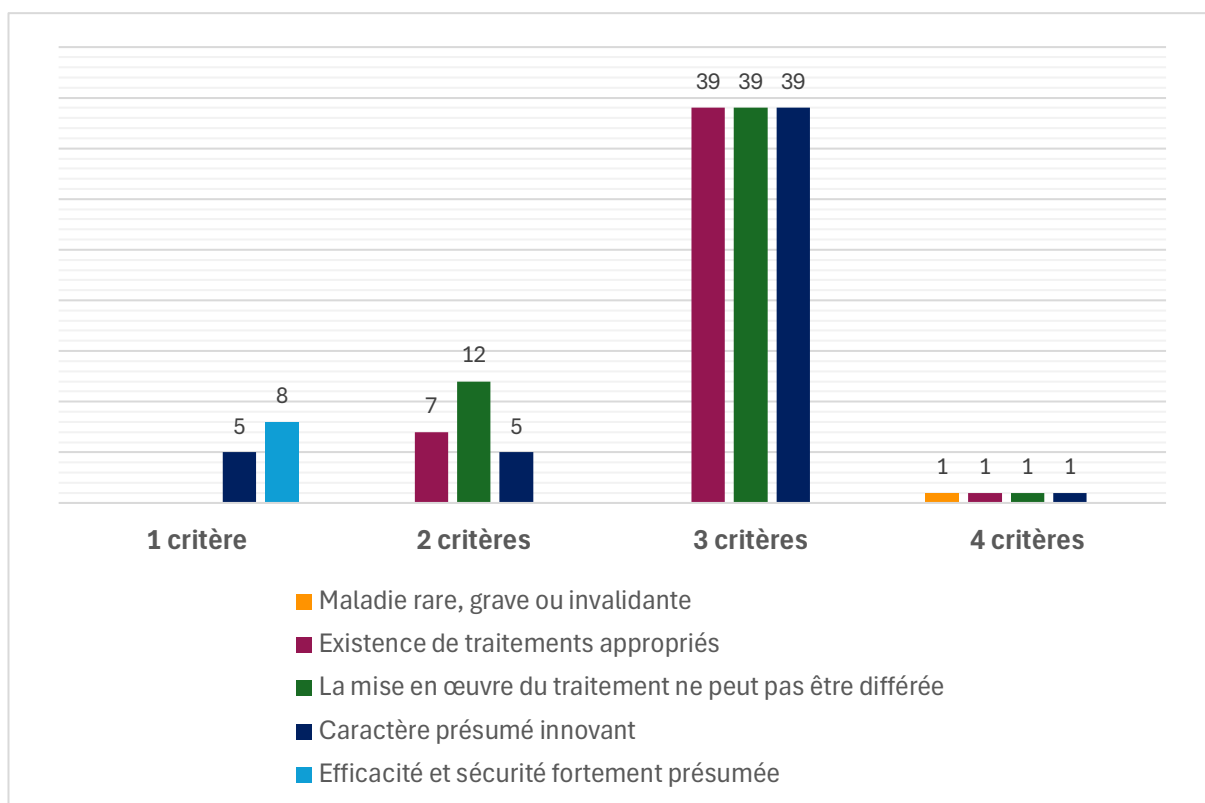


Figure 24 : Détails des critères refusés ayant conduit au refus de l'Accès Précoce selon leur nombre

Par ailleurs, l'existence d'un traitement approprié ou l'absence de présomption d'innovation a entraîné pour 12 dossiers, la possibilité de différer le traitement et donc le refus d'AP par la non-validation de 2 critères.

1.4.3. Divergences entre l'avis de la Commission de la Transparence et la décision du Collège de la Haute Autorité de Santé

Lors de l'évaluation de la demande d'AP par la CT, un avis favorable ou défavorable à l'octroi est rendu mais c'est au Collège de la HAS qu'appartient la décision finale d'octroyer ou refuser l'AP. Par 11 fois, le Collège de la HAS a été à l'encontre de l'avis de la CT, dans 7 cas, cela a entraîné l'octroi de l'AP et 4 cas, le refus (Figure 25). Cela a concerné 10 demandes initiales (7 nouvelles entités, 3 nouvelles indications) et un second renouvellement.

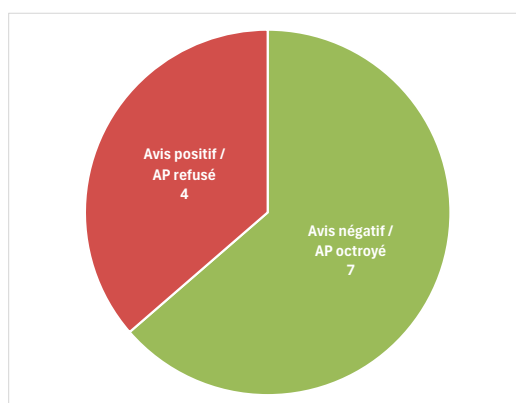


Figure 25 : Contradictions entre l'avis de la Commission de la Transparence et la décision du Collège de la Haute Autorité de Santé

La contradiction entre l'avis de la CT et la décision du Collège a majoritairement bénéficié aux demandes d'AP2 (Figure 26). En effet, parmi les 7 AP octroyés par le Collège malgré un avis négatif de la CT, 5 concernaient un AP2 (71 %) et 2, un AP1 (29 %). À l'inverse, cette divergence a été défavorable aux AP1, puisque les demandes pré-AMM représentaient 75 % des dossiers refusés par le Collège malgré un avis positif de la CT (3 dossiers).

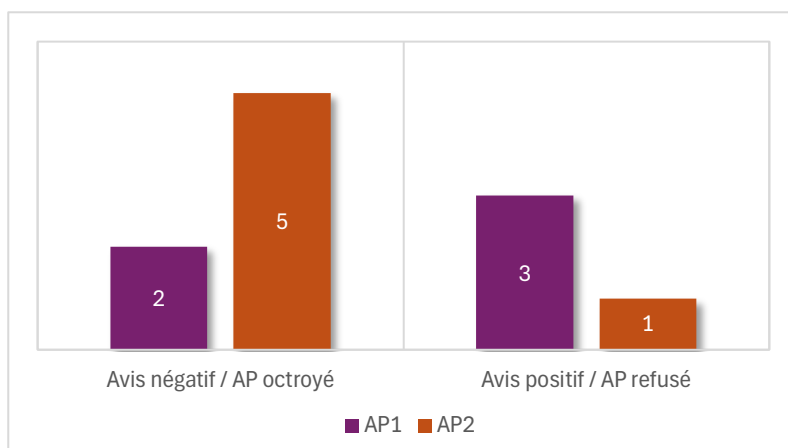


Figure 26 : Contradictions entre l'avis de la Commission de la Transparence et le Collège de la Haute Autorité de Santé selon le type de demande d'Accès Précoce

Note : AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

Au sujet des octrois d'AP par le Collège malgré un avis négatif de la CT, pour 3 produits, l'avis défavorable de la CT reposait exclusivement sur la non-validation du critère d'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement du fait soit d'une maladie d'évolution lente comme pour FORXIGA (dapaglifozine) soit en raison des données cliniques suggérant qu'il était possible de différer le traitement : RYBREVANT (amivantamab) et OXBRYTA (voxelotor). Le Collège ayant décidé d'aller à l'encontre de la CT sur ce point et de valider ce critère, l'AP a été octroyé (Tableau ii).

Le Collège a également été à l'encontre de l'avis défavorable de la CT pour ONTORZY (cenobamate) qui reposait exclusivement sur la non-validation du critère de présomption d'innovation. Par ailleurs, la CT ayant considéré que ce critère n'avait pas été validé non plus pour KIMOZO (temozolomide), elle avait rejeté la validation du critère d'impossibilité de différer le traitement. Toutefois, le Collège a décidé d'aller à l'encontre de l'avis de la CT pour ces 2 critères et d'octroyer l'AP pour ce produit.

Enfin, plus récemment, la CT a considéré qu'il existait un traitement approprié pour 2 produits (CICLOGRAFT (ciclosporine) et SPEVIGO (spésolimab)) entraînant de ce fait la non-validation des critères de présomption d'innovation et d'impossibilité à différer le traitement. Le Collège a été à l'encontre de l'avis sur ces 3 points et a octroyé l'AP.

Tableau ii : Produits pour lesquels le Collège a été à l'encontre de l'avis de la Commission de la Transparence

Date Collège	Spécialité	Aire thérapeutique	Classification	Type d'AP	Avis CT Décision Collège	Maladie rare, grave ou invalidante	Existence de traitements appropriés	La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée	Efficacité et sécurité fortement présumée	Caractère présumé innovant
21/10/2021	FORXIGA	NEPHROLOGIE	Nouvelle indication	AP2	Défavorable Octroyé			X		
07/04/2022	ONTOZRY	NEUROLOGIE	Nouvelle entité	AP2	Défavorable Octroyé					X
31/03/2022	KIMOZO	CANCER SOLIDE	Nouvelle entité	AP1	Défavorable Octroyé			X		X
28/04/2022	RYBREVANT	CANCER SOLIDE	Nouvelle entité	AP2	Défavorable Octroyé			X		
23/06/2022	OXBRYTA	MALADIE RARE	Nouvelle entité	AP2	Défavorable Octroyé			X		
10/11/2022	CICLOGRAFT	IMMUNOLOGIE	Nouvelle entité	AP1	Défavorable Octroyé		X	X		X
19/01/2023	SCSEMBLIX	CANCER LIQUIDE	Nouvelle indication	AP1	Favorable Refus					X
16/03/2023	SPEVIGO	DERMATOLOGIE	Nouvelle entité	AP2	Défavorable Octroyé		X	X		X
21/03/2024	LOJUXTA	CARDIOVASCULAIRE	Nouvelle indication	AP1	Favorable Refus		X	X		X
04/04/2024	BALVERSA	CANCER SOLIDE	Nouvelle entité	AP1	Favorable Refus					X
20/06/2024	RETSEVMO	CANCER SOLIDE	Renouvellement (2)	AP2	Favorable Refus					X

X : critère non validé par la CT dans l'avis défavorable à l'octroi de l'AP sur lequel le Collège a été à l'encontre pour octroyer l'Accès Précoce

X : critère non validé par le Collège et entraînant le refus de l'AP malgré l'avis favorable de la CT

À l'inverse, pour les 4 AP refusés malgré un avis positif de la CT, le seul critère de présomption d'innovation a été rejeté par le Collège dans 3 cas (75%) soit sur la base des données cliniques n'étayant pas la présomption d'innovation ou dans le cas du second renouvellement d'AP de RETSEVMO, du fait du changement de l'environnement depuis la demande initiale.

Le refus du 4^{ème} dossier se basait sur l'existence d'un traitement approprié qui avait obtenu une prise en charge au titre d'un accès précoce post-AMM entre l'évaluation de la CT et la décision finale du Collège. L'apparition de ce traitement a conduit le Collège à ne plus considérer le produit comme présumé innovant, rendant ainsi la possibilité de différer le traitement. La non-validation de ces trois critères par le Collège a donc entraîné le refus de l'AP.

Si les divergences entre l'avis de la CT et le Collège étaient favorables au début de la mise en place de la réforme, il semble qu'avec le temps, les contradictions aboutissent au refus de l'AP.

1.5. Dynamiques de dépôt et d'évaluation des dossiers de demandes d'Accès Précoce

Si les dépôts auprès de la HAS de demandes d'AP par les laboratoires ont augmenté de 5,2% en 2023 par rapport à 2022, ils ont ensuite diminué de 11,9% en 2024 (Figure 27).

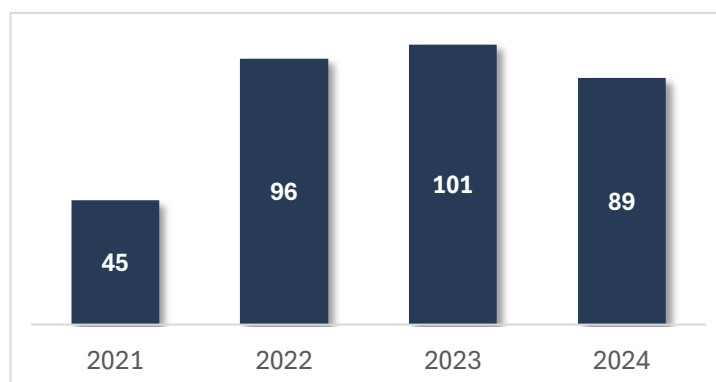


Figure 27 : Nombre de dossiers de demande d'Accès Précoce déposés par les laboratoires auprès de la HAS au cours du temps (2021 - 2024).

Note : parmi les 89 dossiers déposés en 2024, 18 était toujours en cours d'instruction au 1er janvier 2025.

En parallèle, il est intéressant de noter que la part de demandes initiales a diminué de façon constante de 2021 à 2023 pour atteindre seulement 49% des dossiers (Figure 28). Cette part était en augmentation en 2024 (+ 13,5%) avec 55% des demandes qui concernaient une demande initiale.

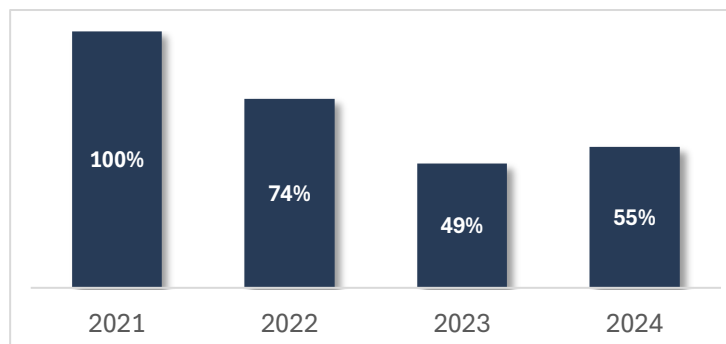


Figure 28 : Proportion de demandes initiales (nouvelle entité, nouvelle indication) parmi les dépôts de demande d'Accès Précoce au cours du temps

Du côté de la HAS, l'évolution de l'évaluation des dossiers au cours du temps est similaire à celle des dépôts par les laboratoires avec un pic d'activité en 2023 (+ 19,8% vs 2022 ; Figure 29) puis une baisse du nombre de dossiers évalués en 2024 (- 7,3% vs 2023).

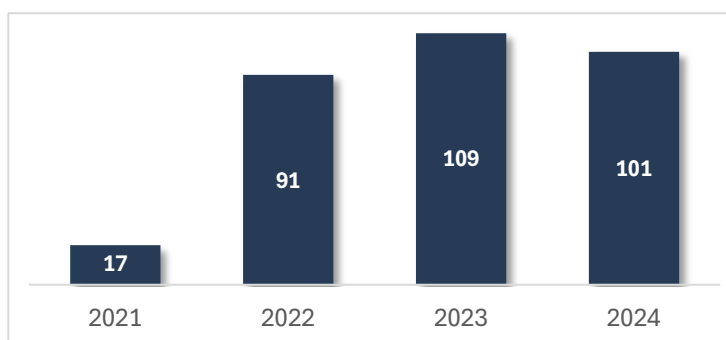


Figure 29 : Nombre de dossiers évalués par la Haute Autorité de Santé au cours du temps

Un décalage logique d'un trimestre est observé entre le nombre de dossiers déposés et celui des dossiers évalués, correspondant au délai d'instruction par la HAS (Figure 30). Les délais d'instruction par la HAS font l'objet d'une analyse spécifique (voir 1.7.2 Délai d'instruction du dossier par la Haute Autorité de Santé).

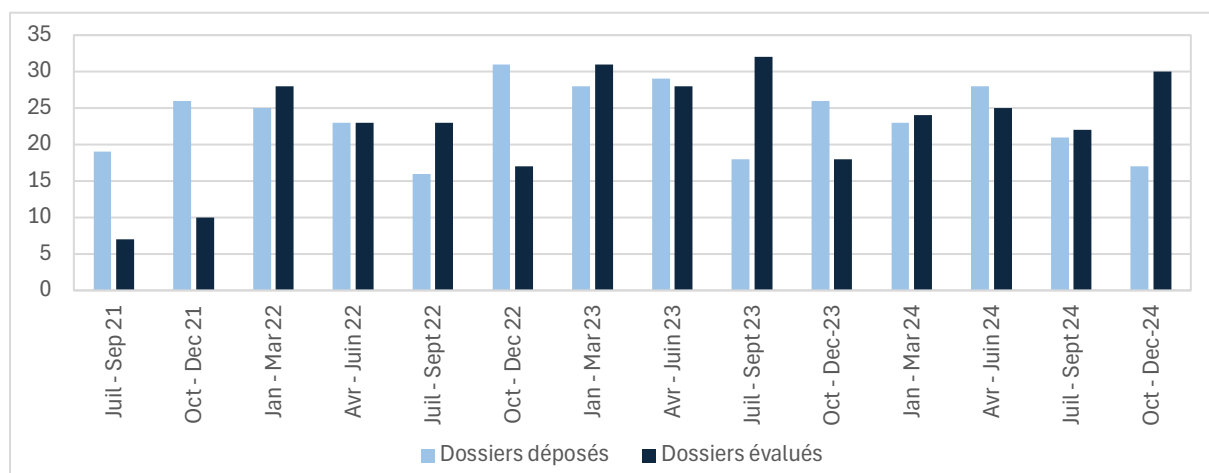


Figure 30 : Nombre de dossiers déposés par les laboratoires et de dossiers évalués par la Haute Autorité de Santé au cours du temps

Enfin, une analyse de l'évolution de la proportion de refus parmi les dossiers évalués a été réalisée. Une hausse des refus en demande initiale a été observée depuis le deuxième trimestre 2023 (Figure 31). En effet, entre 2021 et début 2023, ces refus représentaient en moyenne 19% des demandes initiales. À partir du second semestre 2023, cette moyenne a doublé pour atteindre 43%. Le maximum a été atteint au second trimestre 2024 avec un taux de refus de 67%.

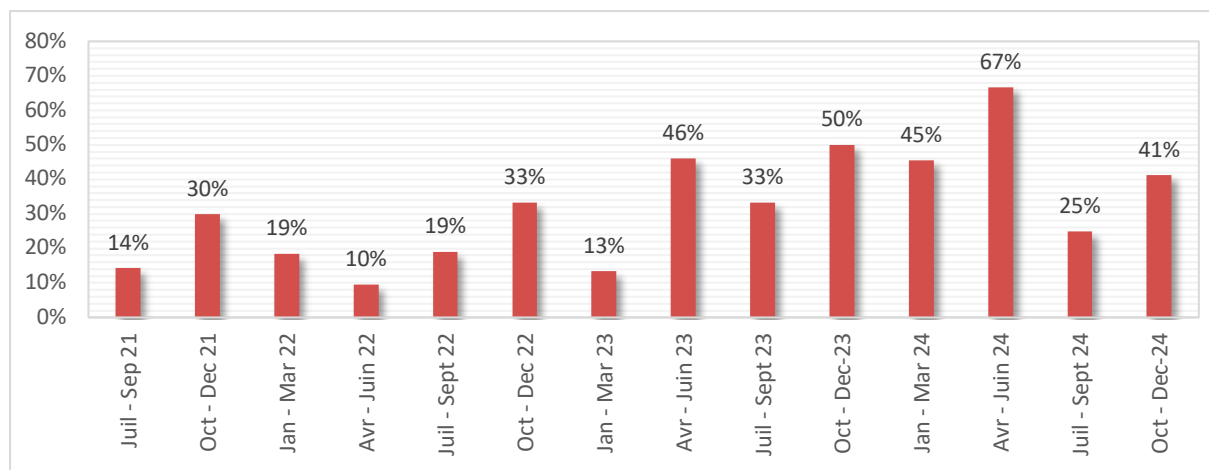


Figure 31 : Évolution trimestrielle de la proportion de refus parmi les demandes initiales (nouvelle entité, nouvelle indication) évaluées

Ainsi, la proportion des refus parmi les demandes initiales évaluées a presque doublé de 2022 à 2023 (Figure 32) et a augmenté de nouveau en 2024 où elle atteint 44,2%.

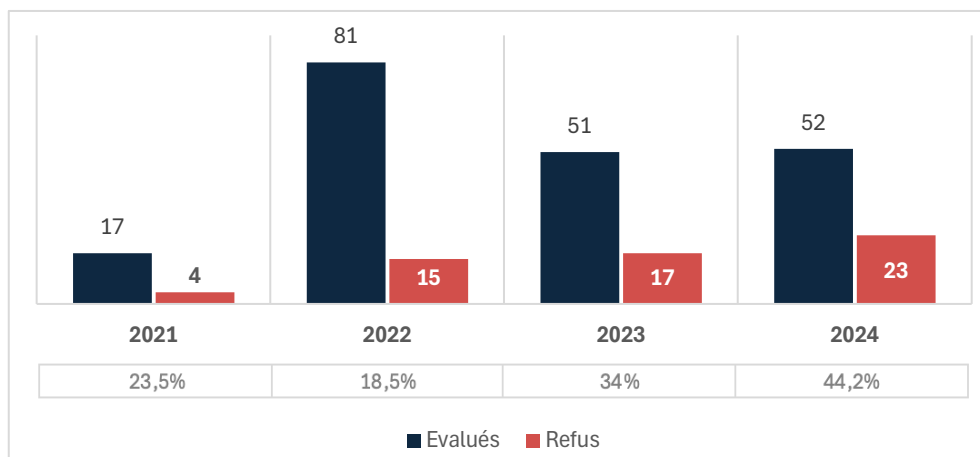


Figure 32 : Évolution annuelle de la proportion des refus parmi les demandes initiales (nouvelle entité, nouvelle indication) évaluées

Cette augmentation des refus à partir d'avril 2023 peut s'expliquer notamment par le fait que la HAS a commencé à considérer dans ses évaluations qu'un traitement pris en charge au titre de l'Accès Précoce post-AMM pouvait constituer un traitement approprié alors qu'elle ne le considérait pas comme tel jusque-là. Dès lors, si un produit A obtenait un AP2 dans une indication donnée, il constituait un traitement approprié dans l'évaluation d'un produit B dans cette même indication, l'AP pour ce produit B était donc refusé.

1.6. Fin de prise en charge de l'Accès Précoce

L'arrêt de prise en charge au titre de l'AP peut être le résultat d'un retrait soit de la part de l'industriel soit sur auto-saisine de la HAS, d'un refus de renouvellement ou tout simplement, de l'inscription sur les listes de médicaments remboursables, synonyme d'une prise en charge par le DC.

Au total, 7 produits se sont vus retirés l'AP : 6 à l'initiative du laboratoire et un sur auto-saisine de la HAS (Tableau iii).

Dans les cas d'EVUSHELD et XEVUDY pour le COVID-19, le laboratoire n'a pas souhaité commercialiser le produit dans les indications de l'AP et a donc demandé le retrait.

Pour WEGOVY, des difficultés dans la négociation du prix avec le CEPS ont entraîné la demande de retrait comme l'indique la décision de la HAS²² dans laquelle il est mentionné : *« selon les informations fournies par le laboratoire, les discussions avec le comité économique des produits de santé (CEPS) particulièrement complexes ne permettent pas d'entrevoir un accord à court terme sur WEGOVY (sémaglutide) »*.

Au sujet d'ABECMA, le produit a été inscrit sur les listes de spécialités remboursables pour le myélome multiple après au moins 3 lignes de traitement. L'indication de l'AP retiré concernait les patients qui avaient reçu au moins 2 lignes malgré l'attribution d'un SMR important et une ASMR IV lors de son évaluation pour le remboursement. Tout comme pour WEGOVY, le laboratoire BMS a expliqué que les échanges complexes avec le CEPS les avaient conduits à demander le retrait de l'AP²³.

Concernant CASGEVY, une thérapie génique, le laboratoire avait demandé un AP dans 2 indications : la drépanocytose et la β -thalassémie. L'AP pour la drépanocytose a été retiré en novembre 2024 et pour lequel, le laboratoire avait précisé qu'aucun patient n'avait bénéficié de l'AP²⁴, suivi du retrait de l'AP dans la β -thalassémie en décembre 2024. Le produit s'était vu attribuer un SMR modéré une ASMR V dans la drépanocytose ; un SMR important et une ASMR IV dans la β -thalassémie. Le laboratoire VERTEX avait expliqué que son objectif était de *« trouver une voie vers un accès durable en France pour CASGEVY qui reconnaît la valeur d'un traitement unique et potentiellement transformateur pour les patients, leurs familles, leurs soignants et le système de santé »*²⁵. Selon l'Accord Cadre de 2021²⁶ qui régit la fixation du prix des médicaments entre les industriels du médicament et le CEPS, les produits ayant obtenu une ASMR IV et V sont sensés générer des bénéfices ou tout du moins ne pas entraîner de dépenses supplémentaires par rapport aux alternatives thérapeutiques puisque n'ayant

²² [Décision portant retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de WEGOVY](#)

²³ [Décision portant retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM d'ABECMA](#)

²⁴ [Décision portant retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de CASGEVY](#)

²⁵ [Dépêche APM - Nouveau retrait d'accès précoce pour la thérapie génique CASGEVY à la demande de Vertex](#)

²⁶ Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament

pas montré d'amélioration. Ainsi, le laboratoire a estimé que les ASMR IV et V octroyées à CASGEVY pour ses 2 indications ne reflétaient pas sa valeur et rendait difficile la voie vers un remboursement pérenne. VERTEX a donc mis fin au le programme d'AP. Par ailleurs, l'indemnité réclamée aux hôpitaux dans le cadre de l'AP était de 1,9 millions d'euros.

Enfin, ZYLBRISQ s'est vu retirer son AP en novembre 2024 par la HAS car ULTOMIRIS et VYVGART, des alternatives thérapeutiques ont été prises en charge au titre du DC. Au regard de ces nouvelles données, la HAS a considéré que les critères d'éligibilité n'étaient plus remplis : il existait des traitements appropriés permettant de différer le traitement et ZYLBRISQ n'était plus présumé innovant au regard de ces alternatives. Il est à noter que depuis, ZYLBRISQ a été inscrit sur les listes de médicaments remboursables et est donc pris en charge au titre du DC depuis le 10 février 2025.

Tableau iii : Accès Précoce retirés

Spécialité	Laboratoire	Indication	Initiative du retrait	Date de la décision HAS	Date du JO d'arrêt de prise en charge
EVUSHELD	ASTRAZENECA	COVID-19	Industriel	27-juil.-23	31-oct.-23
WEGOVY	NOVO NORDISK	Obésité	Industriel	27-sept.-23	20-oct.-23
XEVDUDY	GSK	COVID-19	Industriel	25-juil.-24	20-sept.-24
ABECMA	CELGENE	Myélome multiple (thérapie génique)	Industriel	10-oct.-24	14-nov.-24
ZILBRYSQ	UCB PHARMA	Myasthénie	HAS	20-nov.-24	
CASGEVY	VERTEX	Drépanocytose (thérapie génique)	Industriel	20-nov.-24	
CASGEVY	VERTEX	β-thalassémie (thérapie génique)	Industriel	12-déc.-24	

Par ailleurs, 71 produits ayant bénéficié de l'AP ont été inscrits sur les listes de médicaments remboursables au titre du DC, mettant fin à leur prise en charge dérogatoire *via* l'AP.

1.7. Analyse des délais inhérents à la demande d'Accès Précoce

1.7.1. Délai entre l'AMM et le dépôt du dossier de demande d'Accès Précoce

Globalement, les laboratoires déposent la demande d'AP proche de la date d'AMM (Figure 33). Dans le cas des AP1, le délai médian de soumission de la demande initiale est de 205 jours avant l'AMM et de 29 jours après l'AMM pour les AP2.

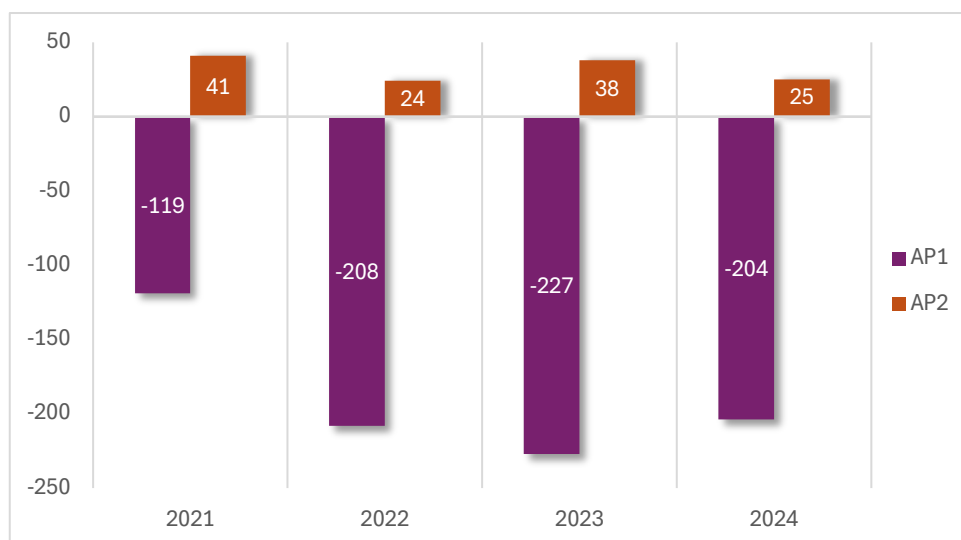


Figure 33 : Délais médians annuels de soumission de la demande d'Accès Précoce (en jours)

Note : AP1 = Accès Précoce pré-AMM ; AP2 = Accès Précoce post-AMM

1.7.2. Délai d'instruction du dossier par la Haute Autorité de Santé

Selon les décrets d'application du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'Accès Précoce et Compassionnel de certains médicaments⁸, la HAS doit communiquer sa décision quant à l'AP dans les 3 mois à compter de la date de notification de réception du dossier complet (cf. Figure 6). En moyenne, le délai d'évaluation de la HAS était de 71 jours avec une médiane de 72 jours ([1 ; 160] ; n = 312) (Tableau iv). Ces délais étaient donc conformes et même inférieurs aux exigences réglementaires imposées.

Tableau iv : Délais d'instruction des dossiers d'Accès Précoce par la Haute Autorité de Santé (en jours) selon les motifs de demande

Délai d'instruction (jours)	
Tous motifs	
N	312
Moyenne	71
Écart-type	28
Médiane	72
Min	1
Max	160
Demande initiale	
N	201
Médiane	74
Renouvellement	
N	102
Médiane	71
Modification des conditions d'AP	
N	3
Médiane	44
Continuité de prise en charge	
N	7

Médiane	51
---------	----

Note : les retraits ne nécessitant pas d’instruction du dossier, ils sont exclus des calculs du délai.

Le délai médian d’évaluation des demandes initiales était similaire à celui des renouvellements, respectivement 74 et 71 jours.

Concernant les modifications de conditions d’AP ou les continuités de prise en charge, le délai médian d’instruction était raccourci, respectivement de 51 (n = 7) et 44 jours (n = 3).

A partir de 2022, l’analyse des délais médians annuels d’instruction, tous motifs confondus, révèle une relative constance dans le temps (Figure 34). Toutefois, alors qu’en 2022, l’instruction des renouvellements était plus rapide, les délais se sont allongés et rejoignent désormais ceux des demandes initiales. Ce constat laisse penser que le renouvellement d’AP, autrefois perçu comme une simple formalité, fait aujourd’hui l’objet d’une évaluation aussi rigoureuse que la demande initiale.

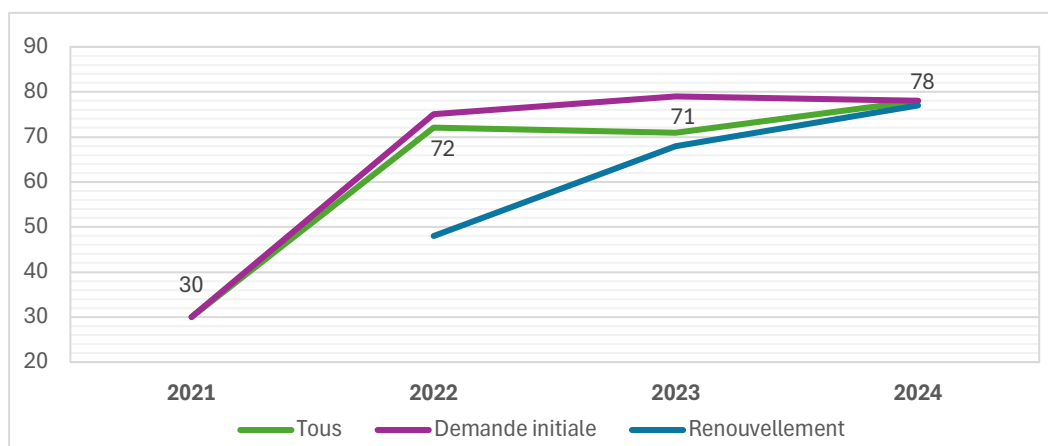


Figure 34 : Délais d’instruction des dossiers d’Accès Précoce par la Haute Autorité de Santé (en jours)

1.7.3. Durée de prise en charge au titre de l’Accès Précoce

Les dates d’octroi de l’AP et de publication au JO de l’arrêté d’inscription au remboursement ou de l’arrêté relatif à l’arrêt l’AP permettent de déterminer la durée de prise en charge du produit au titre de l’AP. Ainsi, en moyenne, un produit bénéficie de l’AP pendant 471 jours avec une médiane de 440 jours ([106 ; 1046] ; n = 71²⁷) (Tableau v).

²⁷ Pour 70 produits le délai de prise en charge s’étend de l’octroi de l’AP à la publication au JO de l’arrêté d’inscription au remboursement. Seul un produit (RETSEVMO dans le cancer médullaire de la thyroïde) s’étant vu refuser son renouvellement possède un délai de prise en charge de l’octroi de l’AP à la publication de l’arrêté de fin de prise en charge de l’AP. Il est à noter qu’entre la fin de l’AP effective en août 2024 et l’inscription au remboursement en décembre 2024, le laboratoire a assuré la continuité de traitement pour les patients ayant initié un traitement.

Tableau v : Durée de prise en charge au titre de l'Accès Précoce

Durée de prise en charge précoce (jours)		
N	71	
Moyenne	471	
Médiane	440	
Min ; Max	106 ; 1084	
Total		
	Nouvelle indication	Nouvelle entité
N	45	26
Moyenne	459	490
Médiane	432	449
Min ; Max	112 ; 1077	106 ; 1084
AP1		
	Nouvelle indication	Nouvelle entité
N	14	8
Moyenne	655	608
Médiane	456	461
Min ; Max	386 ; 979	106 ; 1084
AP2		
	Nouvelle indication	Nouvelle entité
N	31	18
Moyenne	371	438
Médiane	412	419
Min	112 ; 1077	168 ; 977

La durée de prise en charge au titre de l'AP est légèrement plus courte lors d'une demande de nouvelle indication par rapport à un nouveau produit. En effet, la durée médiane de prise en charge du produit dans une nouvelle indication est de 432 jours tandis qu'une nouvelle entité bénéficie de l'AP pendant 449 jours (Figure 35).

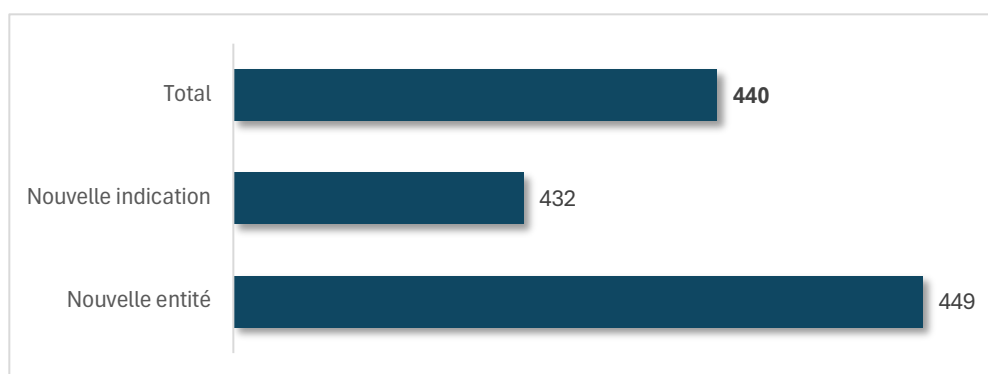


Figure 35 : Durée médiane de prise en charge au titre de l'Accès Précoce

De manière logique, les produits bénéficiant de l'AP1 sont pris en charge plus longtemps que les AP2 avec une durée médiane de prise en charge de 456 jours contre 412 jours pour une nouvelle indication et de 461 contre 419 jours pour les nouvelles entités.

Au regard des valeurs extrêmes, il est à noter qu'il existe une grande variabilité de durée de prise en charge et ce, peu importe le type d'AP ou le motif de la demande. De façon intéressante, les produits ayant été pris en charge pour une durée de moins de 180 jours sont des produits pour le traitement du COVID-19 (PAXLOVID®, pris en charge pendant 106 jours au titre de l'AP) ou des extensions d'indications de produits bénéficiant de plusieurs AP (OPDIVO®, KEYTRUDA®, ABECMA® respectivement 148, 131, 112 jours) pour lesquels l'inscription au remboursement des différentes indications a été publiée simultanément.

2. Analyse des évaluations d'inscription au remboursement de Droit Commun à la suite d'une demande d'Accès Précoce

Lors de la demande d'Accès Précoce, le laboratoire s'engage à demander le remboursement de Droit Commun (DC) dans le mois suivant l'obtention de l'AMM. Ainsi, au 1^{er} janvier 2025, parmi les 201 décisions d'Accès Précoce rendues pour une demande initiale, 156 (77,6%) ont été évaluées par la CT pour leur inscription sur les listes de médicaments remboursables (Figure 10).

La majorité des produits pour lesquels l'AP a été octroyé ont été ensuite évalués pour le remboursement puisqu'en effet, 120 des 142 (84,5%) produits pour lesquels un AP a été octroyé ont été évalués pour le DC (Figure 36) contre seulement 61,0% des produits ayant eu un AP refusé en demande initiale (36 sur 59 produits). Afin d'évaluer si l'octroi d'un AP influence la probabilité qu'un produit soit ensuite évalué pour le remboursement, un test du χ^2 d'indépendance a été réalisé ($\chi^2 = 11,92$, 1 ddl, $p < 0,001$). Ainsi, les produits ayant obtenu un AP sont significativement plus susceptibles d'être évalués pour le remboursement que ceux dont l'AP a été refusé.

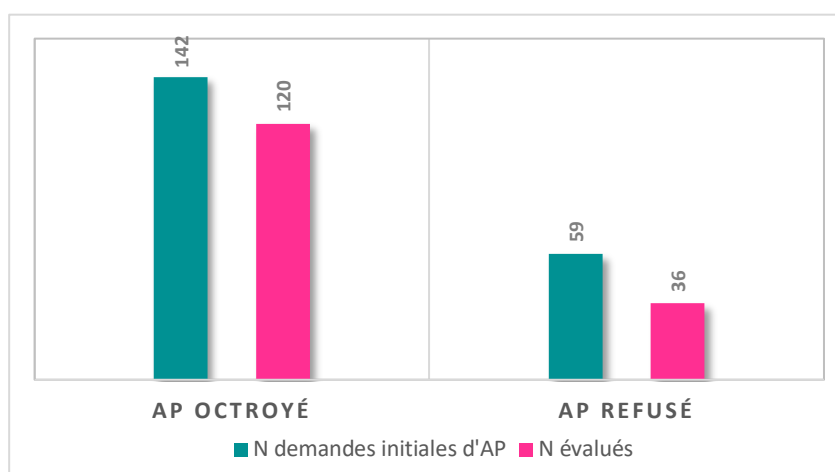


Figure 36 : Nombre de produits évalués pour le remboursement après une demande initiale d'Accès Précoce

2.1. Restriction d'indication

Au total, 98 produits ayant demandé un AP ont obtenu un avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM 49 dans une indication plus restreinte et 9 produits ont obtenu un avis défavorable au remboursement.

Parmi les produits ayant obtenu un AP, 86 ont obtenu un avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM (73%) et 32, dans une indication restreinte (27% ; Figure 37) soit par la CT (18 produits) ou volontairement par le laboratoire (14 produits). A l'inverse, près de 60% des produits dont la demande d'AP a été refusée ont obtenu un remboursement dans

une indication restreinte par rapport à l'AMM (17 produits, 59% des AP refusés) majoritairement par la CT.

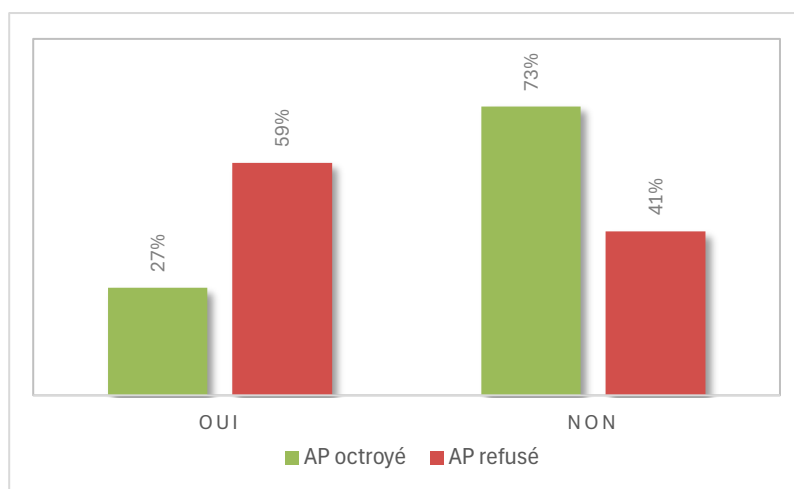


Figure 37 : Restriction du périmètre de remboursement par rapport à l'AMM selon la décision d'Accès Précoce

Note : AP = Accès Précoce

2.2. Data Package à l'appui de la demande de remboursement

Parmi les produits évalués pour le remboursement à la suite d'une demande d'AP, près de 90% reposaient sur les mêmes données que celles fournies à l'appui de la demande d'AP (137 dossiers, 87,8%). Seuls 19 dossiers ont présenté des données supplémentaires par rapport au dossier d'AP (études supplémentaires ou données actualisées).

Si le PUT-RD avait pour objectif initial de recueillir des données en vie réelle afin de contribuer à l'évaluation pour le remboursement de DC, les données récoltées pendant l'AP sont aujourd'hui simplement mentionnées de manière descriptive dans la partie « Données d'utilisation » des avis CT.

2.3. Niveaux de Service Médical Rendu

Pour rappel, selon le Code de la Sécurité Sociale⁷, le SMR d'un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- l'intérêt de santé publique du médicament.

Ainsi, un SMR suffisant signifie que la CT estime que le bénéfice clinique démontré dans les études cliniques justifie d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. Il existe plusieurs

niveaux de SMR modulées au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou de la quantité d'effet et les effets indésirables.

A l'inverse, un SMR insuffisant (SMRi) signifie que la CT considère que le médicament n'apporte pas un bénéfice clinique suffisant pour justifier sa prise en charge par l'Assurance Maladie.

La très grande majorité des produits s'étant vu octroyer un AP ont obtenu un SMR important lors de leur évaluation pour le remboursement de DC (108²⁸ ; 89,3% ; Figure 38). Respectivement 6 (5,0%), 5²⁸(4,1%) et 2 (1,7%) produits ayant bénéficié de l'AP ont obtenu un SMR modéré, faible et insuffisant lors de leur demande de remboursement.

Les 2 produits ayant reçu un avis défavorable au remboursement de DC après l'octroi de l'AP étaient RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dans la prophylaxie pré-exposition au COVID-19 et RYBREVANT (amivantamab) dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC). A noter que ce dernier avait fait l'objet d'une contradiction entre l'avis de la CT, défavorable pour l'AP et la décision du Collège, d'octroyer l'AP. RONAPREVE a, quant à lui, obtenu le remboursement pour la prophylaxie post-exposition du COVID-19 mais pas dans la prophylaxie pré-exposition notamment du fait des données peu robustes à l'appui de la demande (une étude de phase I dont les critères de jugement comprenaient la tolérance, la pharmacocinétique et pour laquelle, l'efficacité n'était qu'un critère exploratoire).

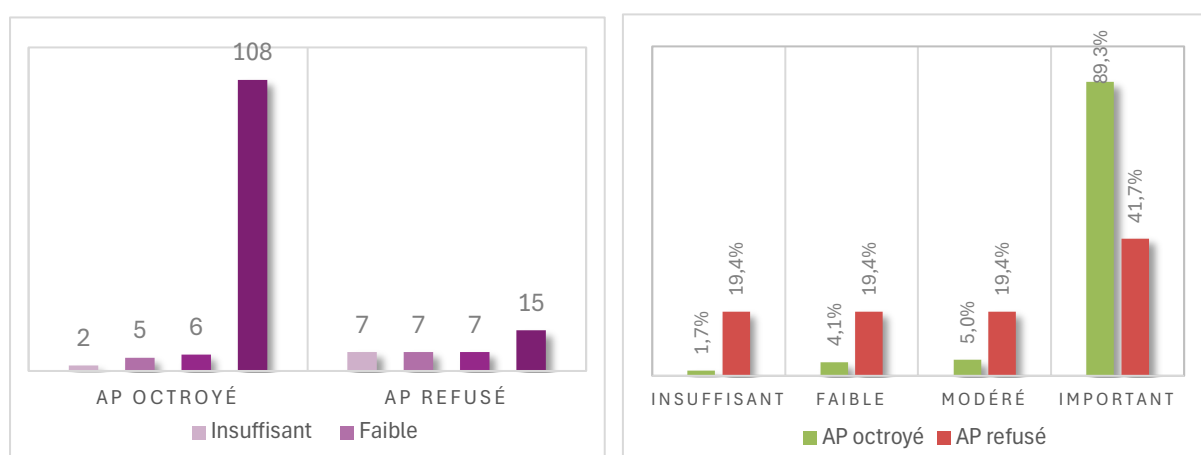


Figure 38 : Répartition des niveaux de Service Médical Rendu (SMR) selon la décision d'Accès Précoce

Note : AP = Accès Précoce

Bien que les produits n'ayant pas bénéficié de l'AP aient obtenu majoritairement un SMR important lors de leur évaluation pour le remboursement de DC (15 ; 41,7%), les niveaux modéré et faible occupent chacun environ 20%, une proportion similaire à celle des avis défavorables au remboursement, représentés par les SMR insuffisants (SMRi). Malgré qu'un refus d'AP ne soit pas systématiquement associé à un avis défavorable au remboursement, il peut être interprété comme un signal négatif quant au futur niveau de SMR.

²⁸ Un produit NEXVIADYME dans la Maladie de Pompe s'est vu partager son indication en 2 et a obtenu 2 niveaux de SMR (faible et important)

2.4. Niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu

Pour rappel, selon la doctrine d'évaluation de la CT, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) « est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant »²⁹. Cette appréciation est donc faite à un instant donné dans un environnement potentiellement évolutif et repose sur la qualité de la démonstration (comparateur, schéma d'étude, critère de jugement), la quantité d'effet et sa pertinence clinique, la qualité de vie et le besoin médical. Ainsi, l'ASMR peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique.

Au total, 98 produits ayant bénéficié de l'AP et obtenu un SMR suffisant ouvrant droit au remboursement (80,3% ; Figure 39), se sont vu reconnaître une amélioration du service médical rendu (ASMR I à IV). Respectivement 2 (1,6%), 44 (36,1%) et 52 (42,6%) produits ont obtenu une ASMR II, III et IV. En revanche, 24 produits (19,7%) n'ont pas apporté de progrès thérapeutique par rapport aux alternatives existantes (ASMR V).

Environ deux tiers des médicaments dont l'AP a été refusé et qui ont obtenu un SMR suffisant, se voient attribuer une ASMR V, c'est-à-dire une absence de reconnaissance par la CT du progrès thérapeutique au regard des autres alternatives (19 produits ; 65,5%). Seuls un produit a obtenu une ASMR III (3,4%) et 9, une ASMR IV (31,0%).

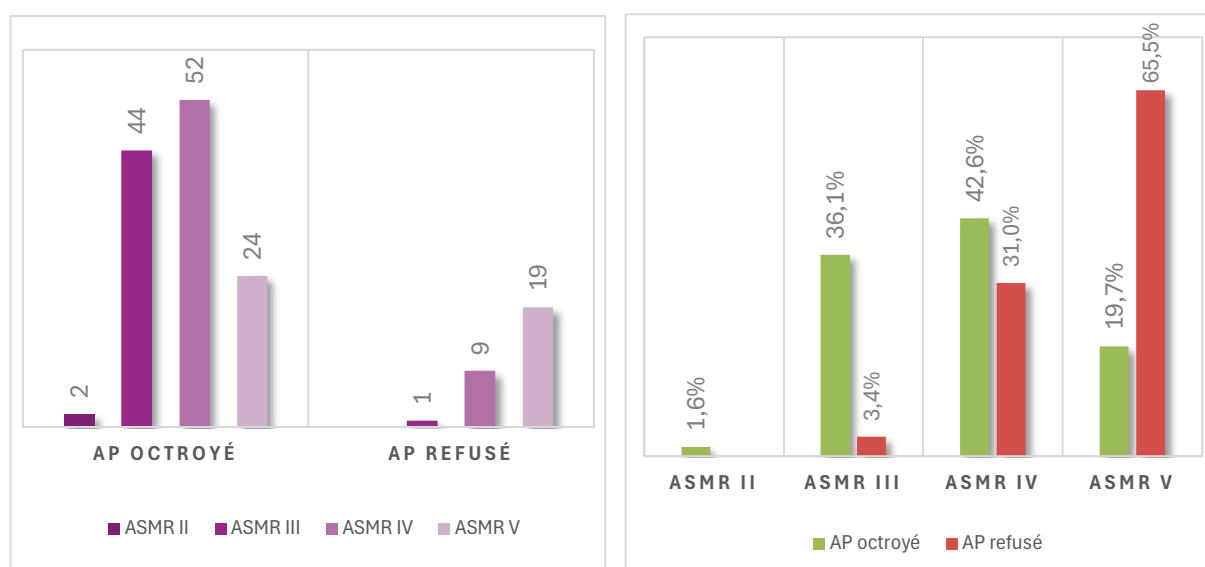


Figure 39 : Répartition des niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) selon la décision d'Accès Précoce

Note : AP = Accès Précoce

Ainsi, il ressort de ces analyses que les médicaments ayant bénéficié de l'AP sont plus souvent gratifiés d'une ASMR II à IV que les produits n'en ayant pas bénéficié.

²⁹ [Doctrine de la Commission de la Transparence \(CT\) - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement](#)

2.5. Analyse des délais inhérents à la demande de remboursement

2.5.1. Délai entre les dépôts du dossier de demande d'Accès Précoce post-AMM et de la demande de remboursement

Globalement, lorsque qu'un produit dispose d'une AMM, le délai moyen de la demande d'inscription au remboursement est de 10 jours avant la soumission de la demande d'AP, et le délai médian de 5 jours après (Tableau vi). Ceci suggère que les laboratoires déposent simultanément les dossiers de demande d'AP et de remboursement de DC. Néanmoins, il est intéressant de noter que dans certains cas la demande de remboursement a été initiée plus d'une année en amont de la soumission de la demande d'AP.

Tableau vi : Délais entre le dépôt de dossier de demande d'Accès Précoce et le dépôt de dossier de demande de remboursement de Droit Commun

Délais entre les dépôts de dossiers de demande d'AP et DC (jours)			
	Total	Nouvelle indication	Nouvelle entité
N	105	47	58
Moyenne	-10	-21	-2
Écart-type	101	140	155
Médiane	5	9	10
Min	-410	-387	-410
Max	167	158	167

2.5.2. Délai entre l'évaluation de l'Accès Précoce et l'évaluation de la demande de remboursement de Droit Commun

Une analyse du délai entre l'évaluation initiale de l'AP et celle du remboursement montre que parmi les 155³⁰ dossiers évalués dans le cadre du DC à la suite d'une demande d'AP, 61 produits (39,4%) ont été évalués de façon concomitante pour la demande d'AP2 et l'inscription au remboursement, 13 (8,4%) ont été évalués pour le remboursement en amont de l'AP2 (Tableau vii). Enfin, la majorité (81 produits, 52,2%) a été évaluée pour l'AP avant d'être évaluée pour l'inscription au remboursement. Parmi eux, 50 produits étaient concernés par une demande d'AP1 et 31, une demande d'AP2.

Ainsi, la plupart des demandes d'AP2 (58,1%) ont été évaluées de façon concomitante à l'évaluation de l'inscription au remboursement témoignant de la volonté de la HAS de favoriser un passage commun en réunion de la CT puisque ces 2 évaluations reposent la

³⁰ Un produit ne possède pas de date d'évaluation par la CT de l'AP du fait du refus de l'AP1 par l'ANSM, la décision de refus a été prise directement par le Collège de la HAS.

plupart du temps, sur les mêmes données. Cependant, il est important de noter que la lecture des transcriptions de réunion relatant les échanges qui ont lieu pendant la séance permettent d'affirmer que les évaluations sont bel et bien réalisées de manière indépendante et ne reposent pas sur les mêmes critères. De surcroît, le vote des différents membres de la CT est réalisé de manière distincte pour l'AP et pour le DC.

Tableau vii : Chronologie de l'évaluation pour le remboursement de Droit Commun par rapport à l'évaluation de l'éligibilité à l'Accès Précoce

	Antérieure	Concomitante	Postérieure
Total	13	61	81
AP1	-	-	50 ³⁰
AP2	13	61	31

2.5.3. Délai de négociation

Les dates d'adoption définitive de l'avis de la CT pour l'évaluation du remboursement de DC et de publication au JO de l'inscription du produit permettent de calculer le délai de négociation, c'est-à-dire le délai que le laboratoire et le CEPS mettent pour s'entendre sur le prix du produit.

Au total, 85 produits ayant demandé un AP ont été inscrits sur la liste des spécialités remboursables par la Sécurité Sociale (Figure 10). Le délai de négociation médian pour l'ensemble des produits a été de 324 jours ([30 ; 1280]) (Tableau viii). Il est à noter que ce délai est plus long dans le cadre de la négociation pour l'inscription et la fixation du prix d'un nouveau produit que d'une extension d'indication (respectivement de 361 et 314 jours).

Tableau viii : Délais de négociation selon le motif de la demande et la décision d'Accès Précoce

Délais de négociation (jours)			
	Total	Nouvelle indication	Nouvelle entité
AP octroyés et refusés			
N	85	52	33
Moyenne	381	365	412
Écart-type	249	231	283
Médiane	324	314	361
Min	30	30	30
Max	1280	1280	1280
AP octroyés			
N	71	45	26
Médiane	351	338	356
Min	30	79	30

Max	1280	1280	958
AP refusés			
N	14	7	7
Médiane	234	296	316
Min	30	30	51
Max	1280	462	1280

Les produits ayant bénéficié de l'AP présentaient un délai médian de négociation plus long que les produits s'étant vu refuser l'AP (respectivement 351 et 234 jours). La même tendance d'allongement du délai de négociation pour l'inscription d'une nouvelle entité est observée que l'AP ait été octroyé ou refusé (Figure 40).

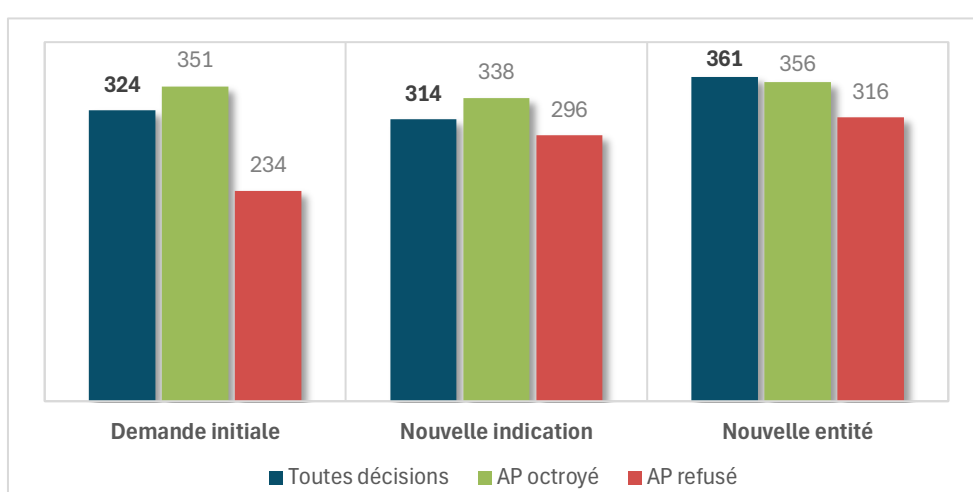


Figure 40 : Délais médians de négociation selon le motif de la demande et la décision d'Accès Précoce (en jours)

Note : AP = Accès Précoce

Afin de mettre en évidence un éventuel allongement des délais de négociation du prix dû à l'absence de reconnaissance d'innovation par la CT, une analyse des délais selon le niveau d'ASMR obtenu (I à III ou IV à V) après une décision d'AP a été réalisée. Contrairement à l'hypothèse de départ, elle révèle que les produits bénéficiant d'une ASMR III ou mieux ont connu des délais de négociation plus longs que ceux ayant reçu une ASMR IV ou V (361 jours vs 331 jours ; Figure 41). Autrement dit, les médicaments apportant une amélioration plus significative se heurtent à des discussions plus longues avec le CEPS que ceux aux bénéfices ayant été considérés comme moindre par la CT.

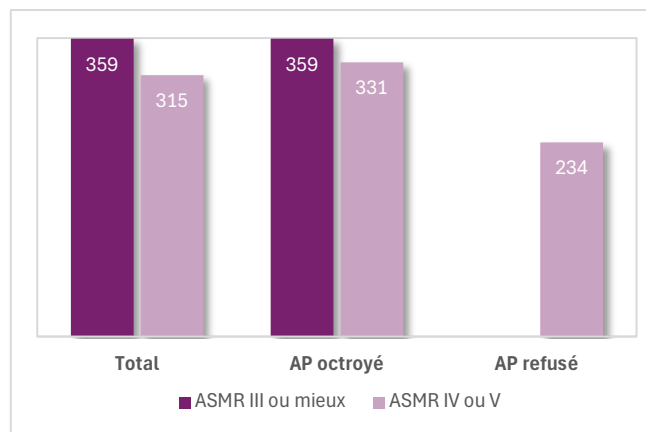


Figure 41 : Délais de négociation des produits après une demande d'Accès Précoce, selon le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu obtenu (en jours)

Note : AP = Accès Précoce ; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

Toutefois, il convient de noter que les produits ayant obtenu une ASMR V font face à des négociations particulièrement longues lorsque l'Accès Précoce est octroyé (445 jours vs 230 jours lorsque l'AP a été refusé ; Figure 42). Cela pourrait refléter une difficulté à trouver un accord sur le prix pour des produits jugés peu innovants malgré leur mise à disposition anticipée.

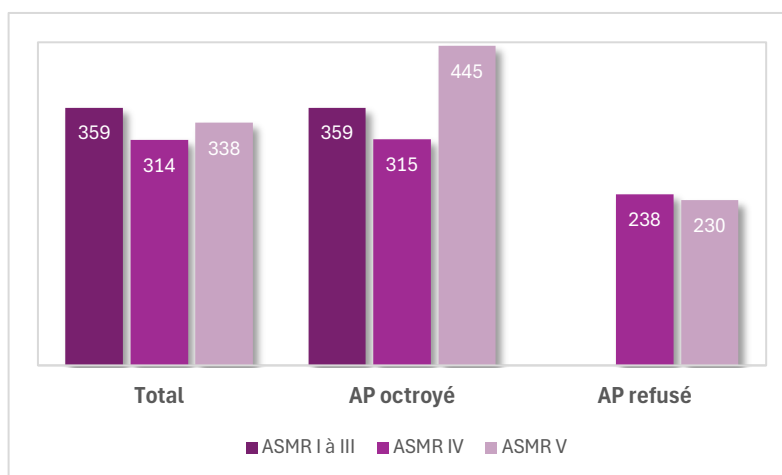


Figure 42 : Délais de négociation des produits après une demande d'Accès Précoce, selon le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu obtenu selon la décision d'Accès Précoce (en jours)

Note : AP = Accès Précoce ; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

2.5.4. Délai d'accès au marché

Les dates d'AMM et de publication au JO de l'inscription du produit permettent de calculer le délai d'accès au marché, c'est-à-dire le délai mis par le produit pour arriver sur le marché et être accessible aux patients à partir de son AMM.

Le délai moyen d'accès au marché pour l'ensemble des produits ayant demandé un AP a été de 560 jours avec une médiane de 505 jours ([98 ; 1391]) (Tableau ix). De même que pour le délai de négociation, le délai médian d'accès au marché est plus long pour un nouveau produit qu'une extension d'indication (532 vs 491 jours).

Tableau ix : Délais d'accès au marché selon le motif de la demande et la décision d'Accès Précoce

Délais d'accès au marché (jours)			
	Total	Nouvelle indication	Nouvelle entité
AP octroyés et refusés			
N	85	52	33
Moyenne	560	547	589
Écart-type	272	260	267
Médiane	505	491	532
Min	98	162	98
Max	1391	1391	1391
AP octroyés			
N	71	45	26
Médiane	516	505	526
Min	98	240	98
Max	1391	1391	1069
AP refusés			
N	14	7	7
Médiane	419	455	500
Min	162	162	246
Max	1391	628	1391

Par ailleurs, l'allongement des délais médians d'accès au marché pour les produits ayant bénéficié de l'Accès Précoce (516 jours contre 419 jours pour ceux n'en ayant pas bénéficié ; Figure 43) témoigne du caractère moins incitatif pour les industriels à conclure rapidement les négociations, le produit étant déjà disponible et pris en charge au titre de l'AP pendant cette période.

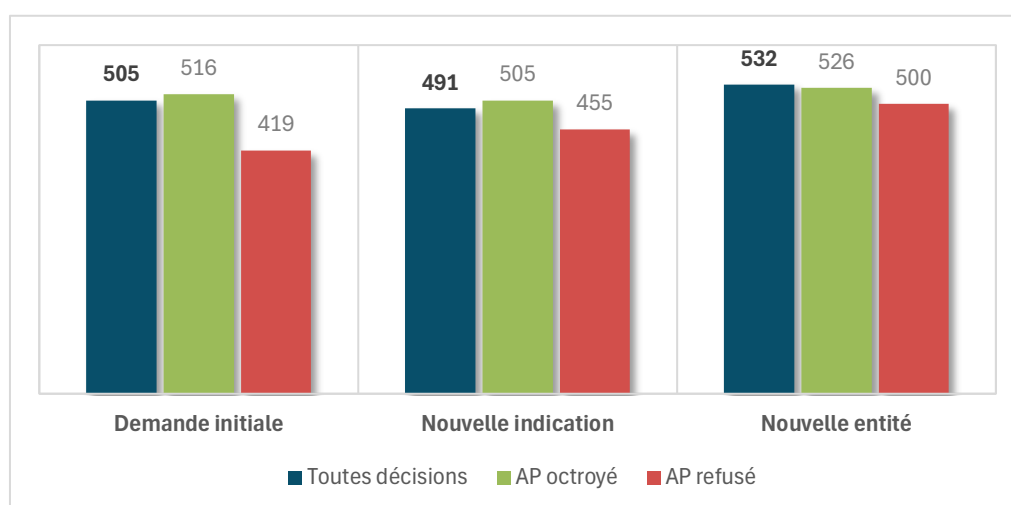


Figure 43 : Délais médians d'Accès au Marché selon le motif de la demande et la décision d'Accès Précoce (en jours)

Note : AP = Accès Précoce

2.6. Devenir des produits dont l'Accès Précoce a été refusé par l'ANSM sur la base de l'absence de présomption d'efficacité et de sécurité

Au total, 8 produits s'étaient vu refuser l'AP1 sur la base de la non-validation du critère de présomption d'efficacité et sécurité par l'ANSM.

Au 1^{er} janvier 2025, 2 de ces produits avaient obtenu une AMM depuis leur demande d'AP : TEZSPIRE® (tezepelumab) dans l'asthme et FASENRA® (benralizumab) dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), tous 2 appartenant à Astra Zeneca (Tableau x). Seul TEZSPIRE® a été évalué pour le remboursement et est pris en charge dans le cadre du DC depuis mai 2023.

La demande d'AMM d'IMFINZI et d'OPDIVO dans le CBNPC est en cours d'instruction par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). A ce jour, aucune demande d'AMM n'a été déposée pour les 4 autres produits.

Tableau x : Devenir des produits refusés sur le critères de présomption d'efficacité et sécurité par avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Spécialité	Aire thérapeutique	Classification	Date de refus AP	Date d'AMM	Évaluation pour le remboursement	Inscription au JO
XAV-19	COVID-19	Nouvelle entité	27-janv.-22	-		
TEZSPIRE	Asthme	Nouvelle entité	14-avr.-22	19-sept.-22	30-nov.-22 SMR important / ASMR IV	23-mai-23
RIZVERTI (NT-300)	COVID-19	Nouvelle entité	07-juil.-22	-		
TEDOPI	CBNPC	Nouvelle entité	02-févr.-23	-		
20-hydroxyecdysone	COVID-19	Nouvelle entité	14-sept.-23	-		
IMFINZI	CBNPC	Nouvelle indication	04-avr.-24	<i>En cours d'instruction</i>		
OPDIVO	CBNPC	Nouvelle indication	11-juin-24	<i>En cours d'instruction</i>		
FASENRA	GEPA	Nouvelle indication	29-août-24	24-oct.-24		

3. Analyse des prix publiés lors de l'inscription au Journal Officiel

Pour rappel, pour être remboursé, un médicament doit obtenir la publication d'un arrêté d'inscription sur une ou plusieurs listes de médicaments remboursables. La liste SS correspond aux médicaments remboursables en officine, la liste coll, à l'hôpital. Certains médicaments hospitaliers onéreux peuvent être pris en charge par la sécurité sociale en plus du GHS et sont inscrits sur la liste en sus.

Au total, parmi les 120 produits ayant bénéficié de l'AP qui ont été évalués pour le DC, 71 (59,2%) ont été inscrits sur une/des liste(s) de médicaments remboursables : 33 sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (liste SS) et la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics uniquement (liste coll) et 38 seulement sur la liste coll dont 34 ont été inscrits en parallèle sur la liste des produits pris en charge en sus.

Parmi eux, 30 étaient de nouveaux produits, le reste correspondait à des extensions d'indication de produits déjà commercialisés. Une décote moyenne de 18,1% (médiane de 10,5%) a été appliquée à l'indemnité déclarée dans le cadre de l'AP pour déterminer le PFHT à l'inscription de ces nouveaux produits. Cependant, il existe une grande variabilité comme en témoigne l'écart-type élevé de 23,7% (Tableau xi).

Tableau xi : Décote appliquée à l'indemnité maximale déclarée pour déterminer le Prix Fabricant Hors Taxe publié au Journal Officiel selon le niveau d'ASMR obtenu

	ASMR II	ASMR III	ASMR IV	ASMR V	Total
N	1	12	13	4	30
Moyenne	0,0%	-7,6%	-18,9%	-51,7%	-18,1%
ET	-	10,8%	24,8%	21,9%	23,7%
Médiane	0,0%	-6,6%	-9,0%	-51,0%	-10,5%

Niveaux de décotes observés	0,0%	11,2%	5,1%	-31,4%	
		0,0%	0,0%	-34,4%	
		0,0%	0,0%	-67,5%	
		0,0%	0,0%	-73,5%	
		0,0%	-1,1%		
		-6,2%	-6,7%		
		-6,9%	-9,0%		
		-12,0%	-15,0%		
		-13,1%	-17,0%		
		-14,7%	-31,4%		
		-24,1%	-35,0%		
		-25,6%	-67,5%		
			-67,5%		

Selon le niveau d'ASMR, il semble qu'une tendance se dégage (Figure 44) avec une décote bien plus importante pour les produits s'étant vu décerner une ASMR V (- 51,7% en moyenne) par rapport à ceux ayant obtenu une ASMR IV ou III (respectivement -18,9% et -7,6% en moyenne avec des médianes de -9,0% et -6,6%).

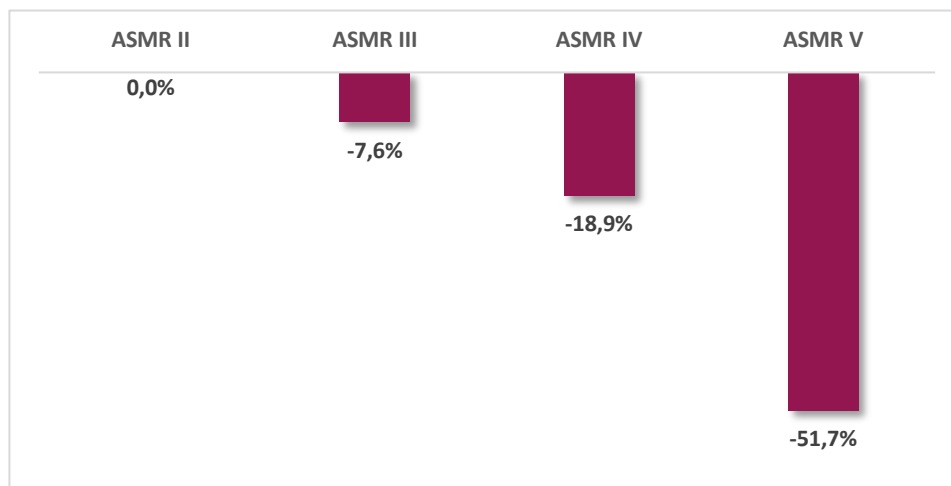


Figure 44 : Décote moyenne appliquée à l'indemnité réclamée dans le cadre de l'Accès Précoce pour obtenir le Prix Hors Taxe Fabricant, selon le niveau d'ASMR

Il est à noter que certains produits ont obtenu un PFHT aligné à l'indemnité déclarée pendant l'AP. Cela concerne majoritairement des produits disponibles dans d'autres pays européens. En effet, selon les termes de l'Accord Cadre conclu entre les industries du médicament représentées par le Leem et le CEPS²⁶, le PFHT d'une spécialité ayant obtenu une ASMR III ou mieux ne peut être inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre marchés européens comparables (l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne). Dans ces cas-là, l'indemnité déclarée correspondait au prix le plus bas pratiqué.

Concernant les produits n'ayant pas bénéficié de l'AP, 14 ont été inscrits au remboursement après leur évaluation de DC (38,9%), et seuls 3 ont eu accès à la liste en sus.

IV. Discussion

La réforme de l'Accès Précoce de 2021 visait à instaurer un dispositif équilibré et efficient, favorable à l'ensemble des acteurs. Elle avait ainsi plusieurs objectifs majeurs :

- Garantir aux patients un accès rapide à des traitements innovants, bien en amont de leur prise en charge au titre du DC, dans un cadre sécurisé tout en assurant leur prise en charge par l'Assurance Maladie ;
- Offrir une meilleure lisibilité aux prescripteurs dans leurs décisions thérapeutiques ;
- Renforcer l'attractivité et la prévisibilité pour les entreprises porteuses de médicaments innovants ;
- Assurer la soutenabilité financière du système de santé, notamment grâce à une transition facilitée entre l'AP et le DC, avec la mise en place de remises dont les niveaux sont préétablis.

Un suivi exhaustif des décisions d'Accès Précoce depuis sa mise en place a permis de dresser un bilan quantitatif et qualitatif du dispositif.

Un dispositif qui a su susciter l'engouement des laboratoires pharmaceutiques

Au total, 320 décisions d'Accès Précoce ont été rendues par la HAS entre le 1^{er} juillet 2021 et le 1^{er} janvier 2025. Ce volume important illustre l'intérêt des laboratoires qui ont saisi l'opportunité de faire bénéficier les patients en impasse thérapeutique, de traitements innovants, et ce particulièrement en oncologie, qui comptabilisait plus de la moitié des demandes, et dans les maladies rares.

Les analyses montrent que les principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux en termes de chiffre d'affaires déposent la majorité des demandes d'AP. Ceci s'explique notamment par la richesse de leur pipeline mais également par la présence de « *blockbuster* » multi-indications tels que KEYTRUDA® (MSD) ou encore OPDIVO® (BMS).

Toutefois, même si les laboratoires ont saisi l'opportunité dès 2021 de demander des AP, il est à noter que la part de demandes initiales (nouveau produit ou extension d'indication) a diminué de manière continue de 2021 à 2023 avant de ré-augmenter en 2024. Cette évolution est vraisemblablement liée à l'augmentation des refus observée à partir du second trimestre 2023 qui a incité les industriels à analyser plus finement le marché et évaluer les probabilités de succès avant de soumettre une demande.

Un bilan positif pour les patients et pour l'innovation mais une charge pour les hôpitaux

Trois ans et demi après la mise en place, l'AP affiche un bilan favorable avec une grande majorité de décisions positives (77,7% de l'ensemble des demandes et 70,6% des demandes

initiales) ayant permis à plus de 120 000 patients (période du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2024³¹) de bénéficier de thérapies innovantes en amont de leur prise en charge par le DC.

La prise de pari que revêt la demande d'AP, s'est révélée gagnante puisque 80,3% des produits ayant obtenu un AP entre 2021 et 2025, se sont vu attribuer une ASMR IV (mineure) ou mieux et 37,7% ont obtenu une ASMR III (modérée) ou mieux lors de l'évaluation pour le remboursement, témoignant d'une reconnaissance de leur valeur thérapeutique. D'ailleurs, les produits évalués dans le cadre du DC et apportant un progrès thérapeutique conséquent (ASMR I – majeure – à ASMR III – modérée –) étaient, pour 75,0%³² d'entre eux, déjà disponibles dans le cadre de l'AP.

A l'inverse, parmi les 65 produits qui n'ont pas bénéficié de l'AP, 7 (10,8%) ont obtenu un avis défavorable pour le remboursement (SMR insuffisant) et 52,7% de ceux ayant obtenu un avis favorable au remboursement se sont vu attribuer une ASMR V (absence de progrès thérapeutique). Ainsi, bien que le refus d'AP ne soit pas prédictif d'un SMR insuffisant (la plupart des produits ayant été refusés pour l'AP ont reçu une décision favorable au remboursement), il semble que ce soit un signal négatif quant à la reconnaissance de l'innovation et du progrès thérapeutique par la HAS.

Globalement, ces résultats montrent que l'AP a non seulement répondu à un besoin médical urgent en offrant aux patients en impasse thérapeutique l'accès rapide à des thérapies innovantes bien en amont de leur remboursement (gain de plusieurs mois voire plus d'un an dans certains cas), mais que le progrès thérapeutique a été confirmé et reconnu lors des évaluations pour le DC.

Toutefois, bien qu'il élargisse le nombre de patients bénéficiant des innovations, thérapeutiques, l'AP demeure strictement cantonné à un cadre hospitalier et soumis à un recueil de données dont la gestion pèse sur les PUI et les services hospitaliers ce qui peut dans certains cas, freiner l'utilisation des traitements en AP, les médecins préférant patienter que le traitement soit remboursé dans le cadre du DC et disponible en officine.

En effet, l'obligation de collecte exhaustive doublée de la gestion administrative³³ et logistique associée (commande, réception, stockage, suivi des lots) pèse lourdement sur les PUI et les services hospitaliers. En outre, Jouhet *et al.* ont observé une augmentation de 31,7% du nombre d'accès dérogatoire au sein de l'hôpital Saint-Louis à Paris multipliant le nombre de recueils de données par 1,7³⁴ au terme d'un an de mise en application du dispositif. Cette

³¹ [Bilan Accès Précoce à 3 ans, infographie HAS](#)

³² Analyse réalisée sur la période du 1^{er} janvier 2022 au 1^{er} janvier 2025

³³ Lorsque le médecin souhaite prescrire un traitement en Accès Précoce, il doit remplir une fiche d'initiation dont le modèle est déposé par le laboratoire titulaire lors de la demande d'AP et validé par l'ANSM et la HAS avec le PUT-RD. Cette fiche est transmise au pharmacien hospitalier qui la joint entre autres à la commande du traitement *via* une plateforme dédiée et gérée par le laboratoire. Selon une périodicité définie dans le PUT-RD, une fiche de suivi est à remplir et à transmettre sur la même plateforme. Sans ces fiches, aucune commande ne peut être effectuée.

³⁴ Jouhet et al., (2024) - [Réforme de l'accès dérogatoire : impact sur la gestion dans une PUI et identification des risques](#)

charge supplémentaire par rapport aux ATUc était partagée par 82% des pharmaciens hospitaliers³⁵ en 2022.

Une accélération des délais d'accès mais un allongement des négociations

L'un des objectifs majeurs de l'AP était de réduire les délais d'accès des patients aux traitements innovants. Tout d'abord, la durée moyenne d'instruction des dossiers par la HAS est de 71 jours, bien inférieure au délai légal de 3 mois. La HAS remplit le rôle qui lui a été attribué et permet une évaluation rapide et rigoureuse des demandes d'AP et ce, malgré une augmentation croissante des dépôts de 2021 à 2023.

Les laboratoires déposent majoritairement les demandes d'AP proche de la date d'AMM, le dispositif permet ainsi aux patients d'accéder aux traitements innovants 440 jours avant leur inscription au JO et leur prise en charge au titre du DC. Bien que l'AP permette un accès anticipé des patients aux innovations thérapeutiques, cela ne réduit pas les délais de négociation et d'accès au marché, qui semblent s'allonger. Les causes de ce phénomène peuvent être multiples. En effet, l'AP offre aux laboratoires une certaine flexibilité pour négocier le prix, le traitement étant pris en charge durant cette période. Il est également possible de supposer une réticence du CEPS à avancer dans les compromis et les propositions. La mise en place d'un indicateur dédié permettrait d'objectiver ces hypothèses et de mieux comprendre les facteurs à l'origine de l'allongement de ce délai.

Une évolution de l'interprétation de la doctrine d'évaluation au cours du temps

Ce bilan positif doit être nuancé. L'analyse de l'évolution du taux de refus lors d'une demande initiale met en évidence une tendance inquiétante, également observée par la IQVIA³⁶ : les refus se multiplient depuis le second trimestre 2023 et atteignent près de la moitié des demandes initiales en 2024. Cela met en lumière l'évolution de l'interprétation de la doctrine d'évaluation par la CT et notamment la notion de traitement approprié. Deux périodes distinctes se dessinent. Jusqu'en avril 2023, plusieurs produits pouvaient coexister en AP dans une même indication sans qu'aucun ne soit privilégié, en raison d'un développement concomitant et l'impossibilité pour la CT de privilégier l'un par rapport à l'autre. Ce paradigme a changé en avril 2023 avec l'évaluation de TALZENNA® (talazoparib) dans le cancer de la prostate : pour la première fois, un produit déjà disponible en AP2, LYNPARZA® (olaparib) a été considéré comme un traitement approprié, entraînant le refus d'AP pour TALZENNA®. Depuis lors, toute demande d'AP pour une molécule dans une indication où une alternative prise en charge en AP2 existe, est systématiquement refusée, sauf si des données suggèrent une perte de chance pour le patient. C'est le cas de BILVAY® (odévixibat) qui a obtenu son AP sur la base de données de phase III, considérées par la CT comme plus robustes par rapport

³⁵ Anaïs AMAR, 2022 - Thèse d'exercice pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie « L'accès aux médicaments innovants en France : focus sur la réforme de l'accès précoce, et son impact direct sur les établissements de santé et la prise en charge du patient ».

³⁶ [Dépêche APMnews - Plus de la moitié des demandes d'accès précoce pré-AMM refusées en 2024](#)

aux données de phase II de LIVMARLI® (maralixibat) dont l'AP2 avait été octroyé quelques mois plus tôt.

Ce durcissement de l'évaluation des AP a récemment suscité de vives réactions dans l'industrie pharmaceutique notamment après le refus d'AP pour LYNPARZA® en association avec IMFINZI® (durvalumab) dans le cancer de l'endomètre, motivé par l'existence d'un traitement approprié disponible dans le cadre d'un AP1, JEMPERLI® (dostarlimab) alors que ce dernier ne possédait pas d'AMM et n'était pas encore inscrit dans les recommandations nationales ou internationales³⁷.

Bien que Lionel COLLET, le Président de la HAS se défende de toute sévérité ou durcissement des critères dans ses évaluations³⁸, cette évolution laisse tout de même penser qu'elle applique désormais une lecture plus stricte de la notion de traitement approprié, rendant indispensable une mise à jour de la doctrine pour mieux en préciser les contours et permettre aux industriels d'anticiper plus efficacement les probabilités de succès.

Cette évolution restrictive a des conséquences directes sur les patients, les privant de certains traitements innovants sous prétexte de l'existence d'un traitement approprié disponible et pris en charge au titre de l'AP. Pourtant, ces médicaments obtiennent une reconnaissance d'ASMR lors de leur évaluation de DC, témoignant de leur apport en termes de progrès thérapeutique. Contrairement à l'évaluation pour le remboursement, où un laboratoire peut être auditionné, la décision d'AP est ferme et sans appel. Le recours gracieux, bien que possible, est peu utilisé par les laboratoires, qui hésitent à engager cette démarche. Cela est d'autant plus problématique qu'il s'agit de situations d'urgence où chaque option supplémentaire pourrait offrir une chance aux patients confrontés à des alternatives limitées ou inadéquates. Cette rigidité soulève ainsi la question de la pertinence de laisser au médecin le choix de la molécule qu'il estime la plus adaptée à son patient plutôt que d'imposer une restriction d'accès basée sur des critères évolutifs et parfois discutables.

La hausse du nombre de refus justifiée par l'existence d'un traitement approprié disponible en AP nuit à l'objectif même de la réforme, conçue pour offrir aux patients en situation d'impasse thérapeutique, l'opportunité d'accéder plus rapidement à des traitements innovants. Cette évolution pourrait constituer un frein à l'innovation et affaiblir l'attractivité de la France pour l'innovation risquant *in fine* de compromettre l'accès des patients français aux traitements innovants, notamment dans des domaines tels que l'oncologie ou les maladies rares. Le Leem (Entreprises du Médicament) mentionnait d'ailleurs en juin 2024 dans son Baromètre de l'attractivité³⁹ le fait que 37% des nouveaux médicaments autorisés en

³⁷ Selon la doctrine d'évaluation des AP de la HAS, un traitement approprié doit être recommandé, soit par une AMM, soit, exceptionnellement, en usage hors AMM sur la base de données solides et de recommandations nationales ou internationales.

³⁸ [Dépêche APMnews - Accès précoce : Lionel Collet souligne la différence entre innovation et nouveauté](#)

³⁹ [Baromètre de l'attractivité, 18 juin 2024 – Leem](#)

Europe entre 2019 et 2022 n'étaient pas disponibles en France au 31 décembre 2023 contre 12% en Allemagne.

Par ailleurs, dans ce contexte, certains observateurs s'interrogent sur la probable influence de considérations non strictement cliniques dans l'évaluation pour l'AP des médicaments et l'introduction éventuelle, même implicite, de logiques économiques dans des décisions qui devraient pourtant reposer exclusivement sur des critères cliniques. La HAS étant une autorité indépendante des ministères, sa mission première demeure l'évaluation rigoureuse et impartiale des innovations thérapeutiques en dehors de toute considération économique.

Un recueil de données à optimiser

L'intégration encore limitée des données de vie réelle issues du dispositif PUT-RD dans les évaluations de remboursement questionne leur utilité. En l'état actuel, les données recueillies demeurent souvent incomplètes avec un taux de complétude de 65% (vs objectif de 90%), ou hétérogènes et difficilement exploitables ce qui limite leur valeur ajoutée pour éclairer les décisions de la HAS lors de l'évaluation du remboursement de DC. Ce constat est d'autant plus problématique que la responsabilité du recueil et son financement incombent exclusivement aux laboratoires (le coût de la collecte annuelle est estimé entre 500 000 et 1 million d'euros) sans que ceux-ci ne disposent de leviers efficaces pour garantir la participation systématique des prescripteurs. La contractualisation entre laboratoires et établissements de santé vise à remédier à ce déficit en incitant les établissements hospitaliers à transmettre les données attendues. Toutefois, cette approche peine à produire des résultats significatifs en matière d'exhaustivité et de qualité des données. En effet, la HAS incitait déjà en octobre 2023⁴⁰ lors de son premier bilan de l'AP, à réfléchir à des évolutions nécessaires en matière de recueil des données de vie réelle.

Une révision du modèle de gestion du recueil de données impliquant un engagement plus direct des autorités publiques, une standardisation des modalités de saisie et une interopérabilité accrue avec les systèmes d'information hospitaliers, pourrait améliorer la fiabilité des données. À terme, rendre plus robuste le recueil de données de vie réelle permettrait de mieux appuyer les résultats des essais cliniques, de renforcer l'évaluation des DC pour le remboursement et de favoriser l'accès aux médicaments innovants tout en assurant un suivi rigoureux.

Des enjeux économiques et financiers croissants

Au 1^{er} janvier 2025, 71 (59,2%) produits ayant bénéficié de l'AP et évalués par la CT dans le cadre du DC ont obtenu leur remboursement et un peu moins de la moitié a été inscrite sur la liste en sus prenant en charge les produits hospitaliers onéreux.

⁴⁰ [Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif – Rapport, octobre 2023, HAS et ANSM](#)

Malgré une grande variabilité, les résultats de l'analyse présentée ont mis en évidence un impact du niveau d'ASMR sur la décote appliquée aux indemnités réclamées aux hôpitaux pour déterminer le PFHT. D'après les premiers éléments, il semble que la décote soit dégressive avec l'amélioration du niveau d'ASMR. Toutefois, il est compliqué de conclure formellement sur cette tendance. En effet, le PFHT publié au JO résulte d'une négociation entre le laboratoire et le CEPS basée sur l'Accord Cadre²⁶, auquel s'appliquent des remises conventionnelles négociées entre le laboratoire et le CEPS permettant à la fin d'obtenir un prix net⁴¹. Ces niveaux de remises étant confidentiels, il est impossible de déterminer de façon claire et certaine, le niveau de décote final.

En outre, l'AP engendre des dépenses importantes pour l'Assurance Maladie avec un coût brut qui s'élevait à 1,5 milliard d'euros en 2023⁴² (+ 53% par rapport à 2022) concentré sur un nombre réduit de produits, 10 traitements totalisaient à eux seuls près des deux tiers des dépenses brutes (soit 944 millions d'euros). Parmi eux, on compte principalement des anti-cancéreux tels que KEYTRUDA®, ENHERTU® ou encore les traitements à base de CAR-T.

Toutefois, cette évolution doit être nuancée par la forte augmentation des remises liées à l'AP. D'après le CEPS dont le Rapport d'activité 2023 finalisé a été mis en ligne en mai 2025, les remises versées au titre des accès dérogatoires qui s'élevaient à 366 millions d'euros en 2021 ont atteint 1,173 milliard d'euros en 2023 soit une hausse de 220% et dont seulement 66 millions étaient attribués aux accès compassionnels. Aussi, selon les données du Leem⁴³, en moyenne, le chiffre d'affaires annuel net de tout reversement des ATU était de 352 millions d'euros entre 2017 et 2020, contre 404 millions d'euros pour les AP et AC entre juillet 2021 et 2024. Cette augmentation de 15% a permis en parallèle de doubler le nombre de patients bénéficiant des innovations, comparé au dispositif antérieur, témoignant de l'efficacité du système de régulation financière notamment grâce aux remises de débouclage mais aussi la clause de sauvegarde.

Malgré ces mécanismes de régulation, la hausse des dépenses interroge. Elle met en lumière la nécessité de trouver un équilibre entre l'accès rapide à l'innovation thérapeutique et la soutenabilité financière du système de santé. Ce contexte soulève des enjeux cruciaux en matière de priorisation des financements et de régulation des prix, à l'heure où les innovations se multiplient et où leurs coûts ne cessent d'augmenter.

Conclusion : un dispositif clé pour l'innovation malgré des ajustements nécessaires

Trois ans et demi après son instauration, l'Accès Précoce apparaît comme une avancée majeure pour l'accès aux traitements innovants visant à traiter des pathologies rares, graves ou invalidantes avec un fort besoin médical. La simplification des procédures d'ATU et de RTU

⁴¹ Le prix effectivement payé par la Sécurité Sociale est donc plus bas que celui officiellement reconnu et publié.

⁴² [Rapport au ministère chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2025 \(loi du 13 août 2004\)](#)

⁴³ [Santexpo 2025 – « Accès Précoce : un dispositif essentiel, à renforcer d'urgence »](#)

ainsi que la réduction des délais d'accès sont des éléments majeurs contribuant au succès de la réforme qui a impacté chaque acteur : les patients, la HAS, les industriels et les hôpitaux.

Pour les patients, l'AP a répondu à un fort besoin médical notamment en oncologie et les maladies rares, en permettant un accès rapide à des traitements innovants bien en amont de leur remboursement dans le cadre du DC. L'analyse des délais médians de prise en charge a montré que les patients bénéficiaient de ces innovations 440 jours avant leur inscription au JO ce qui illustre le succès du dispositif dont l'un des objectifs était l'accélération des délais d'accès à l'innovation. En outre, la reconnaissance des niveaux de SMR et d'ASMR dans le cadre de l'évaluation pour le remboursement de DC témoigne de leur valeur ajoutée tandis que l'ampleur de son impact (plus de 120 000 patients au 30 juin 2024 depuis sa mise en place) souligne son rôle déterminant par rapport aux dispositifs antérieurs (environ 37 000 patients avaient bénéficié d'une ATUc entre 2016 et 2020⁴⁴).

Alors que la France connaît une perte d'attractivité en matière d'essais cliniques (EC)⁴⁵, l'AP apparaît comme un outil complémentaire. En offrant un accès anticipé et encadré à des traitements innovants en dehors des EC, le dispositif d'AP permet de maintenir voire de renforcer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques malgré la baisse du nombre d'essais ouverts sur le territoire. Il contribue ainsi à pallier les effets de cette dégradation en répondant à des besoins médicaux non couverts tout en consolidant la position de la France dans le paysage de l'innovation en santé.

Tout en conservant le rôle majeur de l'ANSM pour établir la présomption d'efficacité et de sécurité d'une indication qui n'aurait pas d'AMM, la réforme a positionné la HAS comme décisionnaire des autorisations d'AP. Cette réorganisation visait à instaurer un *continuum* entre l'AP et le DC assurant ainsi une meilleure cohérence.

Ce « transfert » de responsabilités a entraîné une augmentation significative de l'activité du Service d'Évaluation des Médicaments (SEM) obligeant la HAS à adapter son fonctionnement. Ainsi, des méthodes de priorisation des dossiers (DC et AP) ont été mises en place, centrées sur le besoin médical des patients afin de garantir une instruction rapide des dossiers d'AP. En parallèle, le calendrier des séances de la CT a été modifié, des séances additionnelles avaient d'ailleurs été ajoutées en 2021 pour pallier les contraintes réglementaires et d'accès⁴⁶.

Malgré cette intensification d'activité, la HAS est parvenue à respecter les délais d'instruction imposés par les textes de loi (médiane de 71 jours) témoignant d'une mobilisation et de l'optimisation de ses ressources. Une doctrine spécifique pour l'évaluation des AP a été élaborée et est appliquée pour l'instruction des demandes d'AP. Elle a par ailleurs, connu des ajustements au fil du temps. Il est à noter que son interprétation par la CT a évolué au cours

⁴⁴ [Rapport d'activité de l'ANSM 2020](#)

⁴⁵ [Attractivité de la France pour la recherche clinique, Mars 2025 – 14^{ème} édition, Leem](#)

⁴⁶ [Rapport d'activité de la Commission de la Transparence 2021](#)

de ces 3 ans qui applique désormais une lecture plus stricte notamment sur la notion de traitement approprié.

Par ailleurs, le rôle pédagogique de la HAS a été renforcé avec un accompagnement accru des industriels en amont des soumissions, une possibilité d'échanges précoces pour clarifier les attentes en termes d'indication, de besoin médical ou encore de données.

Enfin, pour assurer la cohérence dans ses avis et optimiser ses ressources internes, la HAS organise des passages concomitants en CT pour les dossiers d'AP et de DC bien que les évaluations et votes restent formellement distincts.

Du côté des industriels, l'AP constitue un outil stratégique leur permettant de mettre à disposition leurs innovations thérapeutiques sur le marché français de façon anticipée tout en bénéficiant d'une prise en charge avant la finalisation du processus de remboursement au titre du DC. Cette prise en charge dérogatoire offre une certaine latitude aux laboratoires pour négocier le prix du produit avec le CEPS, ce qui pourrait être l'une des causes de l'augmentation des délais de négociation et d'accès au marché pour les produits ayant bénéficié de l'AP.

Toutefois, l'engouement initial des industriels pour l'AP a été ralenti par une augmentation notable du taux de refus y compris pour des produits soutenus par des données de phase III robustes. Cela a incité les laboratoires à adopter une approche plus prudente qui analysent aujourd'hui plus finement le marché et les probabilités de succès. Cette évolution soulève une inquiétude quant à une possible perte d'attractivité du dispositif. En outre, bien que l'AP permette un accès rapide, le dispositif comporte une part d'incertitude notamment sur la viabilité économique après l'AP.

Par ailleurs, le recueil de données est entièrement géré et financé par le laboratoire qui doit produire et fournir à la HAS et l'ANSM, des rapports avec une périodicité définie dans le PUT-RD. Ce processus complexe et coûteux a souvent rencontré des difficultés opérationnelles : défauts de complétude notifiés dans plusieurs décisions de renouvellement, retards, hétérogénéité des pratiques entre établissements. Pour pallier ces limites, des conventions de dédommagement ont été mises en place entre laboratoires et hôpitaux depuis 2022. Néanmoins, les données collectées, initialement destinées à éclairer l'évaluation pour le DC, semblent pour l'instant peu mobilisées dans les avis de la CT.

Enfin, le dispositif a renforcé l'attractivité relative de la France parmi les pays européens : certains laboratoires ont choisi de lancer plus tôt leurs procédures en France voyant dans l'AP un outil d'accès rapide et sécurisé pour les patients en particulier dans les aires thérapeutiques à fort besoin médical. Cependant, certains cas comme CASGEVY® du laboratoire VERTEX soulèvent des inquiétudes sur les dérives potentielles du dispositif : en conditionnant l'accès à une négociation favorable, certains industriels peuvent exercer une forme de pression institutionnelle plaçant les patients « en otage ». Bien que marginal, ce type de stratégie

interroge sur l'équilibre à préserver entre intérêts de l'industriel, exigences éthiques et protection des patients.

Le bilan de l'AP pour les industriels reste très positif avec une grande majorité des demandes acceptées. Malgré un délai de négociation allongé, la plupart des produits obtiennent un arrêté de prise en charge publié au JO, garantissant ainsi la pérennisation du remboursement. L'AP offre donc un accès anticipé au marché pour les traitements innovants apportant un réel bénéfice pour les patients.

En parallèle, un dispositif expérimental, l'Accès Direct (AD), testé sur une période de 2 ans (2023-2025) vient compléter l'arsenal des dispositifs d'accès rapide aux innovations thérapeutiques. Développée comme une alternative pour les produits ne remplissant pas les critères de l'AP, l'AD permet une prise en charge immédiate à l'issue de l'évaluation pour le remboursement de DC par la HAS, tout en laissant au laboratoire un délai de dix mois pour négocier le prix avec le CEPS. Passé ce délai, si aucun accord n'est trouvé, le CEPS fixe unilatéralement le prix du médicament. Cette contrainte temporelle, perçue comme contraignante par les industriels, pourrait expliquer le recours encore marginal à ce dispositif puisque seuls cinq médicaments en ont bénéficié à ce jour. À l'inverse, l'AP, bien que plus exigeant en termes de critères d'éligibilité, offre une plus grande flexibilité dans la durée des négociations ce qui peut apparaître plus favorable. Ainsi, bien qu'envisagé comme un complément à l'AP, l'AD peine pour l'instant à convaincre les acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Bien qu'indispensable pour certains patients atteints de pathologies graves, rares ou invalidantes, l'AP représente une charge logistique et administrative conséquente pour les hôpitaux et notamment les médecins et les pharmaciens.

Pour les médecins, l'AP constitue à la fois une opportunité thérapeutique précieuse pour leurs patients mais également une charge supplémentaire dans leur pratique quotidienne. En effet, la prescription d'un traitement en AP nécessite une justification dans le dossier du patient, le remplissage d'une fiche d'initiation qui reprend entre autres, l'historique de la maladie du patient, éventuellement différents résultats d'examen nécessaires avant l'initiation. Le médecin doit obtenir le consentement de son patient et expliquer le protocole de traitement. La prescription nécessite parfois la validation lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le médecin est également impliqué dans le suivi et la pharmacovigilance par le remplissage périodique de fiche de suivi à transmettre au laboratoire recueillant entre autres, des données d'efficacité et de tolérance du produit.

L'AP nécessite par ailleurs une étroite coordination avec la PUI qui assure les commandes et la transmission des données au laboratoire. Les pharmaciens hospitaliers ont la charge de la commande des produits réalisée directement auprès des laboratoires *via* les plateformes dédiées pour chaque produit en AP. Le circuit d'approvisionnement peut être complexe avec des conditions de transport strictes nécessitant un suivi et une vigilance particulière (ex.

chaîne du froid). Le stockage, la conservation, la traçabilité ou encore la reconstitution pour certains produits font l'objet d'une surveillance particulière et doivent être documentés en détails. Les pharmaciens sont également responsables du recueil des fiches d'initiation, de suivi ou tout autre document, et la transmission rigoureuse aux laboratoires. À cela s'ajoute également une gestion financière délicate car bien que les médicaments en AP soient pris en charge par l'Assurance Maladie, les modalités de facturation sont spécifiques et peuvent différer des circuits habituels. Cela peut entraîner des difficultés de trésorerie, des retards de remboursement ou encore des erreurs de facturation, tout cela pesant lourdement sur les ressources administratives et financières des établissements.

Ainsi, bien que l'accès aux traitements en AP permette une avancée majeure pour les patients en situation d'impasse thérapeutique, la mise en place requiert une coordination interdisciplinaire poussée entre les prescripteurs, les équipes cliniques et la PUI. Cette coopération, bien que nécessaire, mobilise de nombreuses ressources humaines et du temps, souvent dans un contexte de surcharge d'activité hospitalière. L'AP constitue donc un espoir mais aussi un défi logistique, administratif, humain et financier non négligeable pour les établissements de santé.

Pour conclure, l'AP a grandement contribué à simplifier et à accélérer l'accès aux soins pour des patients souvent en situation d'impasse thérapeutique, consolidant sa place comme un outil essentiel pour l'accès aux innovations thérapeutiques. Cependant, l'interprétation évolutive de la doctrine par la HAS et la part croissante de refus parmi les dossiers évalués témoignent d'un durcissement de l'évaluation qui pourrait mettre en péril le système car si les laboratoires n'hésitaient pas à déposer jusqu'il y a peu, la hausse des refus pourrait les inciter à repenser leur stratégie et reconsidérer leur volonté de demander un AP, retardant voire empêchant ainsi l'accès des patients français à des traitements innovants. En outre, son impact économique croissant nécessite des ajustements pour concilier innovation et soutenabilité financière. L'avenir du dispositif dépendra donc de sa capacité à préserver son ambition initiale, favoriser l'innovation et améliorer la prise en charge des patients, tout en s'inscrivant dans une logique de pérennité économique. Cela implique un dialogue renforcé entre les différents acteurs privés et publics pour maintenir l'attractivité de la France pour les innovations thérapeutiques tout en contrôlant les dépenses. Dans le contexte géopolitique actuel, ces constats appellent également à une réflexion plus large sur une éventuelle harmonisation de l'accès dérogatoire à l'échelle européenne pour permettre un accès rapide, équitable et durable à l'innovation à tous les patients qui en ont besoin.

Bibliographie

1. [Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.](#)
2. [Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique \(2e partie : Décrets en Conseil d'État\)](#)
5. [Code de la Sécurité Sociale, article R162-37-2 - Critères d'éligibilité à la liste en sus](#)
6. [Loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 - article 78 relatif à la réforme des dispositifs d'accès dérogatoire aux médicaments](#)
7. [Code de la Santé Publique, article L5121-12 relatif à l'Accès Précoce](#)
8. [Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments](#)
10. [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS, version 2](#)
11. [Note de cadrage - Définition des conditions méthodologiques requises pour la prise d'un pari lors d'une demande d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM conditionnelle, et sa levée](#)
12. [Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles - Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle](#)
22. [Décision portant retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de WEGOVY](#)
23. [Décision portant retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM d'ABECMA](#)
24. [Décision portant retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de CASGEVY](#)
25. [Dépêche APM - Nouveau retrait d'accès précoce pour la thérapie génique CASGEVY à la demande de Vertex](#)
26. Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament
29. [Doctrine de la Commission de la Transparence \(CT\) - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement](#)
31. [Bilan Accès Précoce à 3 ans, infographie HAS](#)
34. Jouhet et al., (2024) - [Réforme de l'accès dérogatoire : impact sur la gestion dans une PUI et identification des risques](#)
35. Anaïs AMAR, 2022 - Thèse d'exercice pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie « L'accès aux médicaments innovants en France : focus sur la réforme de l'accès précoce, et son impact direct sur les établissement de santé et la prise en charge du patient ».

36. [Dépêche APMnews - Plus de la moitié des demandes d'accès précoce pré-AMM refusées en 2024](#)
38. [Dépêche APMnews - Accès précoce : Lionel Collet souligne la différence entre innovation et nouveauté](#)
39. [Baromètre de l'attractivité, 18 juin 2024 – Leem](#)
40. [Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif – Rapport, octobre 2023, HAS et ANSM](#)
42. [Rapport au ministère chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2025 \(loi du 13 août 2004\)](#)
43. [Santexpo 2025 – « Accès Précoce : un dispositif essentiel, à renforcer d'urgence »](#)
44. [Rapport d'activité de l'ANSM 2020](#)
45. [Attractivité de la France pour la recherche clinique, Mars 2025 – 14^{ème} édition, Leem](#)
46. [Rapport d'activité de la Commission de la Transparence 2021](#)

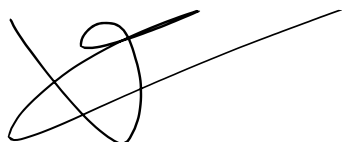
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné (e) Victoire COURTILLÉ

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. *(Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)*

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21303452 N° Thèse :

43

Nom et Prénom : Victoire COURTILLÉ

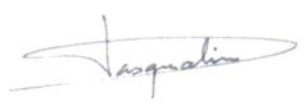
Sujet :

Réforme de l'Accès Précoce : un pari gagnant pour l'innovation et l'accès des patients aux traitements innovants ?

Tours, le : 08/07/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s) :

M. Florian TOUSSAINT	M. Côme PASQUALIN
 Florian Toussaint (7 juil. 2025 23:29 GMT+2)	

Vu et transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

COURTILLÉ Victoire

N° 43

TITRE DE LA THÈSE

Réforme de l'Accès Précoce : un pari gagnant pour l'innovation et l'accès des patients aux traitements innovants ?

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Instauré par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2021, l'Accès Précoce (AP) avait pour objectif de réformer et simplifier le système d'accès dérogatoire aux médicaments pour les patients atteints de maladies graves, rares ou invalidantes sans alternatives thérapeutiques satisfaisantes. L'AP ambitionnait ainsi d'accélérer l'accès à l'innovation par rapport aux dispositifs antérieurs tout en renforçant le recueil de données et en préservant l'équilibre financier du système de santé.

Cette thèse propose une analyse rétrospective de l'ensemble des décisions d'AP rendues par la Haute Autorité de Santé (HAS) entre juillet 2021 et janvier 2025 afin de mettre en lumière son succès et ses pistes d'amélioration. A partir d'une base de données recensant l'ensemble des avis de la Commission de la Transparence (CT) et des décisions du Collège de la HAS ce travail évalue les critères d'attribution de l'AP, le devenir des produits concernés et notamment la cohérence des évaluations de l'AP avec celles du Droit Commun (DC).

Les résultats montrent que le dispositif a été largement mobilisé depuis sa mise en place (320 décisions rendues au 1er janvier 2025) avec une prédominance des demandes en oncologie et les maladies rares. Avec 77,7% de décisions favorables (70,6% lors de la demande initiale), l'AP a permis à plus de 120 000 patients de bénéficier de traitements innovants 440 jours (délai médian) avant leur mise sur le marché. L'analyse révèle une certaine cohérence de la CT entre les évaluations d'AP et celles du DC notamment au regard des niveaux de Service Médical Rendu et d'Amélioration du Service Médical Rendu obtenus mais souligne la persistance de délais de négociation importants pour la fixation du prix dans le cadre de la prise en charge de DC et le coût du dispositif qui reste important et concentré sur quelques traitements très onéreux. Par ailleurs, l'évolution vers une interprétation plus stricte de la doctrine sur la notion de « traitement approprié » par la CT et l'exigence croissante de preuves scientifiques matures suscitent des interrogations quant à l'accès des patients à l'innovation et une éventuelle remise en question de l'attractivité de la France.

En conclusion, l'AP représente une avancée majeure dans la prise en charge dérogatoire des médicaments en France offrant une réponse plus efficace et plus transparente que les dispositifs antérieurs, aux besoins des patients en impasse thérapeutique. Son avenir dépendra de sa capacité à concilier innovation, équité d'accès et soutenabilité financière, nécessitant des ajustements et un dialogue renforcé entre acteurs publics et privés. Ces constats appellent également à une réflexion plus large sur une éventuelle harmonisation de l'accès dérogatoire à l'échelle européenne pour permettre un accès rapide, équitable et durable à l'innovation à tous les patients qui en ont besoin.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Accès au Marché, Accès Précoce, Remboursement dérogatoire, Médicaments innovants

JURY

PRÉSIDENT : Madame Véronique MAUPOIL, Pharmacien, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie - Tours
MEMBRES :

Monsieur Côme PASQUALIN, Pharmacien, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie - Tours

Monsieur Florian TOUSSAINT, Pharmacien, Chef de Projet Accès au Marché et Affaires Publiques, GSK France, Rueil Malmaison

Monsieur Alexandre CHAILLOU, Pharmacien, Chef de Projet Accès au Marché, GSK France, Rueil Malmaison

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 4 juillet 2025, Faculté de Pharmacie de Tours