

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025 - 2026

N°74.....

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Perrine Parant

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE vendredi 3 octobre 2025

**Les Facteurs influençant l'Accès au Marché des Médicaments de Thérapie Innovante
évalués par la Commission de la Transparence en France entre le 06/10/2010 et le
31/12/2024.**

JURY

Président : **Mme VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeur, Faculté de Pharmacie - Tours**

Membres :

Mme **VILLEMUR Lauriane**, Pharmacien industriel, Directrice Market Access et Pricing chez CEMKA - Bourg la Reine

Mme **ZARAGOZA Laura**, Pharmacien hospitalier (Essais cliniques - MTI), CHU Trousseau - Tours

M. **DELAYE Pierre-Olivier**, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Tours

M. **HALLOUIN Adrien**, Pharmacien industriel, Délégué Médical Spécialiste chez Viartis - Courbevoie

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
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

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

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

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
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	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>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</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

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu INRAE
Marie-Noëlle INRAE
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 ;

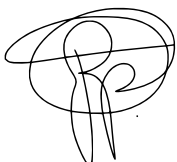
De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

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 : 03.10.2025

L'étudiant Perrine Parant



Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je souhaiterais remercier mon jury.

Lauriane, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accueillie en stage de 5^e année dans ton équipe. Merci également d'avoir encadré ma thèse avec rigueur et bienveillance.

Mme Viaud, merci d'être l'enseignante exceptionnelle que vous êtes, toujours attentive et à l'écoute des étudiants. Merci aussi pour notre collaboration lors de mon passage chez InterPharma, où vous avez toujours su être présente à nos côtés. Je suis particulièrement reconnaissante que vous ayez accepté d'encadrer ma thèse et de présider ce jury.

Laura, merci de m'avoir guidée lors de mon stage hospitalier, de m'avoir permis de découvrir tant de choses et en particulier le domaine passionnant des MTI. Merci également d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

M. Delaye, merci pour votre encadrement lors de mon stage de recherche de 2^{ème} année, merci de m'avoir fait découvrir la recherche avec votre patience et votre bienveillance, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury.

Adrien, merci pour ces années passées ensemble à la faculté incluant celles passées ensemble au sein d'InterPharma. Je n'aurais pas pu avoir meilleur co-président. Merci de faire parti de mon jury.

Ensuite je souhaite remercier mes amis.

Aux Tourangeaux : un immense MERCI pour ces années inoubliables, qui restent à ce jour les plus belles de ma vie

La table 12 : Agathe M, Apolline, Coline, Emma, Hélène, Justine, Lisa, Marceline, Marie.

Merci les filles pour tous nos apéros, nos soirées, nos week-ends, nos moments de stress avant les examens mais aussi nos éclats de joie. Merci pour votre soutien indéfectible et pour avoir rendu ces années si belles. Je n'oublierai jamais tous ces instants partagés. Que notre amitié continue le plus longtemps possible.

Spéciale dédicace à Apo et Ju, mes petits cœurs, mon trio tourangeau, mes totally spies.

Merci d'avoir été comme mes sœurs pendant toutes ces années. Depuis les TP de Gestes de Base, le tout premier jour de la rentrée, jusqu'à nos départs à Paris, pas une semaine ne s'est écoulée sans que l'on se voie. Merci pour nos soirées révisions, nos goûters, nos soirées d'au revoir à chaque annonce de confinement. On n'a jamais fait de coloc, mais c'était tout comme : on se séparait seulement pour dormir. Merci pour tous ces instants précieux, je vous garde dans mon cœur pour toujours.

Ma phamille pharma : Luana & Émilie. Merci à vous, mes fillottes, pour nos repas remplis de potins et de confidences et pour tous ces fous rires partagés. On n'a peut-être pas réussi à recréer une longue lignée, mais j'ai eu la chance d'y gagner deux vraies amies.

Mes amis d'InterPharma : Adrien, Ambre, Lana, Solène.

Ensemble, nous avons partagé un ou plusieurs mandats associatifs au sein d'IP, ce qui n'a fait que renforcer l'amitié déjà présente entre nous. Merci pour tous ces beaux moments, à la fois studieux, drôles et festifs.

Merci aux amis avec qui j'ai partagé les soirées natio : Adrien Agathe P, Ambre, Floriane, Lana, Marie, Oxance. Merci à vous mes grands fous, merci pour tous ces souvenirs, toutes ces soirées aux 4 coins de la France à rire et à s'amuser.

Marie et Adrien, merci d'être vous, avec votre joie, votre bonne humeur et votre belle folie. Merci d'avoir croisé mon chemin et pour tous ces merveilleux moments partagés.

Agathe P, ma Gathou, mon pilier, ma confidente. On s'est rapprochées tard, mais je suis tellement reconnaissante que nos chemins se soient croisés. Merci pour toutes nos soirées, nos RP, nos AG (dont une d'orga ensemble #AGToursSept25), nos congrès. Merci d'être une personne inspirante, qui me tire vers le haut. Merci pour tous ces moments partagés, aussi bien festifs que studieux.

Aux copains du natio.

Parce que oui, qui dit soirées natio dit RP, AG, congrès, 2API, WEEP2i, Commission industrie de l'ANEPPF... et donc forcément rencontres et souvenirs. Merci à **François, Julie, Julien, Léo, Léonard, Maxime et Morgane**. Avant, on se croisait en soirée aux quatre coins de la France, chacun avec nos combars de couleurs différentes. Aujourd'hui, vous êtes mes copains de Paris. Merci pour tous ces beaux souvenirs festifs et cette belle aventure partagée.

Aux copains de l'ESCP.

Quitter Tours a été une étape très difficile pour moi, mais heureusement, ce départ m'a permis de rencontrer des personnes formidables avec qui vivre ma 6^e et dernière année de pharma.

Merci à **Romane**, mon binôme de cette année à l'ESCP. On a tout partagé toutes les deux, et j'en garde des souvenirs inoubliables.

Merci à **Julien**, pour notre année à la tête de l'Association des Caducées, pour tous les moments vécus ensemble et pour ton amitié.

Merci à **Emma** et **Soléa**, mes petits soleils, d'être entrées dans ma vie l'année dernière.

A ma team Carré de Luxe.

Merci à ma **Camille** et à ma **Elisa**, respectivement kiné et interne en neurologie, avec qui j'ai partagé mes deux années de PACES. Ces années, aussi difficiles qu'intenses, nous ont soudés pour toujours. On s'est toujours soutenus et je ne sais pas si j'aurais réussi sans vous. Cette épreuve a scellé notre amitié à jamais.

A mes copines d'enfance.

Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes études, mes projets et mes engagements associatifs, même sans toujours comprendre ce que j'y faisais. J'ai peut-être parfois un peu délaissé notre amitié au profit de mon univers pharma. Merci les filles : **Chloé, Emma M, Laure et Sophia**.

Au directeur de la prépa CONCOURS SUP.

Merci de m'avoir conseillé de m'orienter vers la pharmacie, car selon vous j'y avais le profil et je m'y épanouirais davantage qu'en dentaire. Vous aviez tellement raison... MERCI !

Enfin et surtout, MERCI++ à ma famille.

Merci à mes parents et à ma petite sœur, qui m'ont toujours soutenue et aidée.

Merci d'avoir toujours été présents, à m'écouter pendant des heures quand je vous racontais mes semaines et pour votre accueil toujours chaleureux à chacun de mes retours le week-end.

Mes études n'ont pas toujours été faciles, mais vous avez toujours su trouver les mots pour m'encourager et me donner la force de continuer.

Merci papa, pour chaque rentrée où tu faisais l'aller-retour jusqu'à Tours (4h30 de route !) juste pour m'y déposer, alors que tu étais en pleine saison des pommes de terre.

Merci maman, pour toutes ces valises pleines de bons petits plats que tu préparais, même quand tu n'avais pas le temps (et qui rendaient mes semaines tellement plus douces).

Merci Lauriane, pour tout ton aide et tous les services que tu peux me rendre pour m'aider. Merci pour nos moments de folies, pour les moments précieux où l'on se retrouve à la maison le week-end et on va se vider la tête en allant voir le coucher du soleil, faire du vélo, aller nager ou faire un tour de tracteur avec papa l'été.

Merci aussi de m'avoir toujours soutenue dans mes projets associatifs, même si ce n'était pas toujours évident à comprendre pour vous.

Merci pour tout. Sans vous, je n'y serais pas arrivée. <3

Merci à mes grands-parents, pour leur soutien indéfectible, même sans toujours comprendre ce que je faisais.

Merci à ma mamie Christiane, pour tes appels du dimanche où tu prenais toujours de mes nouvelles et pour tes délicieux bœufs de ratatouille et de compote que tu faisais avec papi Michel.

Merci d'être une famille si aimante et si présente.

En conclusion, je voudrais remercier mes études et surtout les associations dont j'ai eu la chance de faire partie, de m'avoir fait grandir et évoluer ainsi.

La Perrine de 2A n'est plus la même que la Perrine qui soutient aujourd'hui sa thèse. Ces années m'ont permis de prendre confiance en moi, de m'affirmer et de devenir une personne plus épanouie, mieux dans ses baskets et fière de ce qu'elle est devenue.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : DEFINITIONS DE L'ACCES AU MARCHÉ AINSI QUE DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE	16
I. LES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIES INNOVANTES	16
a. Définitions des MTI	16
b. Classification des MTIs	17
II. CADRE RÉGLEMENTAIRE DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE	26
a. Réglementation européenne des MTI	26
b. Réglementation française des MTI.....	28
c. Statut de médicament orphelin.....	29
III. ACCES AU MARCHÉ EN FRANCE	30
a. Autorisation de mise sur le marché	30
b. Évaluation européenne EU-HTA	33
c. Admission au remboursement en France	35
d. Évaluation médico-économique des médicaments	41
e. Fixation du prix des médicaments	43
f. Les Accès Dérogatoires.....	44
PARTIE 2 – ANALYSE DES FACTEURS INFLUENCANT L'ACCES AU MARCHÉ DES MTI EN FRANCE	48
I. MÉTHODE DE L'ANALYSE	48
a. Objectif de l'analyse	48
b. Cadre de l'analyse	48
c. Critères d'évaluation	49
II. LISTE DES ÉVALUATIONS EFFECTUÉES PAR LA CT DU 06/10/2010 AU 31/12/2024 RETENUS POUR L'ANALYSE	51
I. ANALYSE DES MTIS ÉVALUÉS PAR LA CT DU 6 OCTOBRE 2010 AU 31 DÉCEMBRE 2024	55
a. Description des données.....	55
b. Répartition des MTI selon les Aires Thérapeutiques.....	58
c. Les MTI, des médicaments orphelins, indiqués dans les maladies rares	60
d. Analyse du Besoin Médical dans les indications ciblées par les MTI ^v	62
e. Répartition des niveaux de SMR attribués aux indications des MTI évalués par la HAS en France....	64
f. Répartition des niveaux d'ASMR attribués aux indications des MTI évalués par la HAS en France ...	67
g. Lien entre le besoin médical et l'ASMR.....	70
h. Lien entre la population cible et le niveau d'ASMR	73
i. Le rôle des réévaluations dans l'accès au marché des MTI	76
j. Zoom sur les MTI ayant un statut de médicament orphelin.....	78
k. Effets des Accès Précoces sur l'accès au marché des MTI	80
l. L'évaluation médico-économique des MTI.....	92
m. Analyse du prix des MTI publié au JO	96
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	104

Liste des Tableaux

Tableau 1 - Taux de remboursement en fonction du niveau de SMR	37
Tableau 2 – Liste des évaluations effectuées par la CT en France du 06/10/2010 au 31/12/2024	54
Tableau 3 - Répartition des motifs d'évaluation des MTI évalués par la HAS entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024.....	55
Tableau 4 -Répartition des populations cibles en fonction des niveaux d'ASMR obtenus par les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 pour des demandes d'inscriptions, de nouvelles indications et d'extensions d'indication	73
Tableau 5 - Répartition des ASMR des MTIs évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en fonction du statut orphelin ou non du médicament.....	79
Tableau 6 - Analyse des MTI sous accès précoce évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024	82
Tableau 7 – Analyse des 13 MTI ayant fait l'objet d'une demande d'AP parmi les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2025	88
Tableau 8 – Analyse des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 présentant un RDCR calculé au sein de leur évaluation médico-économique.....	93
Tableau 9 - Analyse des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 présentant une estimation de l'impact budgétaire calculée au sein de leur évaluation médico-économique	94
Tableau 10 - Données utilisées dans l'analyse des prix des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024	96
Tableau 11 - Prix moyens des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 selon les niveaux d'ASMR	97
Tableau 12 - Comparaison des délais d'évaluation par la CT et de publication du prix au JO pour les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024	98
Tableau 13 - Comparaison des délais d'obtention de l'AMM et de publication du prix au JO pour les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024	99

Liste des Figures

Figure 1 - Les deux voies de la thérapie génique.....	19
Figure 2 - Etapes des approches d'ingénierie tissulaire en système autologue	24
Figure 3 - Répartition des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 selon les aires thérapeutiques.....	58
Figure 4- Proportion de médicaments orphelins parmi les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France.....	60
Figure 5 - Nombre d'évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI en fonction du besoin médical obtenu	62
Figure 6 - Nombre d'évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI en fonction du niveau de SMR	64
Figure 7 - Nombre d'évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI en fonction du niveau d'ASMR.....	67
Figure 8 - Répartition des niveaux d'ASMR obtenus en fonction du niveau de besoin médical pour les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI	70

Liste des Abréviations

AFSSAPS	Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CAT	Committee for Advanced Therapies (Comité des Thérapies Innovantes)
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Human Medicinal Products (Comité pour les Médicaments à Usage Humain)
COMP	Comité des médicaments orphelins
CT	Commission de la Transparence
EMC	États Membres Concernés
EMA	European Medicines Agency
EMR	États membres de référence
ER	Rapport d'Évaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
iPS	Cellules souches pluripotentes induites
JCA	Joint Clinical Assessment (Évaluation Clinique Conjointe)
JO	Journal Officiel
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LHGCB	Lymphome de haut grade à cellules B
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
SEESP	Service d'Évaluation Économique et de Santé Publique
SMR	Service Médical Rendu
S2E	Service d'évaluation économique
UE	Union Européenne

Introduction

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) constituent une avancée majeure dans le champ thérapeutique, tant du point de vue scientifique que clinique. Destinés à traiter des pathologies graves et/ou rares pour lesquelles les besoins médicaux sont souvent insuffisamment couverts, les MTI regroupent notamment les thérapies géniques, les thérapies cellulaires somatiques et les produits issus de l'ingénierie tissulaire. Leur potentiel transformateur réside dans leur capacité à offrir des traitements curatifs ou à fort impact, là où les options thérapeutiques conventionnelles sont limitées.

Ces innovations se distinguent également par leurs modalités d'administration. Contrairement aux traitements classiques, souvent chroniques, les MTI peuvent être administrés en une seule fois, parfois lors d'une hospitalisation unique. Lorsqu'il s'agit d'un traitement administré en une fois, une MTI représente un bouleversement dans l'organisation des soins pour les patients comme pour les structures hospitalières, en particulier dans des domaines comme l'oncologie, historiquement marqués par des traitements longs et itératifs.

Toutefois, il est important de souligner que l'administration en une seule fois n'est ni une caractéristique intrinsèque ni un critère définitoire des MTI : certains d'entre eux relèvent au contraire de schémas thérapeutiques répétés ou chroniques.

L'impact financier des MTI pour l'Assurance Maladie est lui aussi considérable. Le coût unitaire de ces médicaments est souvent très élevé, avec des dépenses concentrées sur un nombre restreint de patients. La question de l'efficacité, c'est-à-dire du rapport entre le coût engagé et le bénéfice clinique attendu, devient ainsi centrale dans les décisions de remboursement et de fixation de prix.

Dans ce contexte, l'accès au marché des MTI et des autres médicaments en France est encadré par un processus d'évaluation complexe et rigoureux. La Haute Autorité de Santé (HAS), à travers notamment sa Commission de la Transparence (CT), joue un rôle clé en évaluant les traitements avant leur intégration au sein du système de santé.

Cette thèse s'inscrit dans une période d'observation couvrant les évaluations effectuées par la CT entre le 6 octobre 2010 et le 31 décembre 2024. Cette période permet de prendre en compte les premiers MTI évalués (notamment CHONDROCELECT, premier médicament de thérapie cellulaire autorisé) dont certains ont été réévalués, jusqu'aux développements les plus récents, y compris ceux ayant fait l'objet d'un accès précoce (la réforme de l'accès précoce ayant été mise en place en juillet 2021).

L'objectif de ce travail est d'analyser les différents facteurs influençant l'accès au marché des MTI en France. En s'appuyant sur les évaluations publiques, cette étude interroge les éléments qui conditionnent la diffusion de ces traitements innovants. Elle s'attache également à comprendre le rôle des dispositifs dérogatoires, tels que l'accès précoce, dans la réduction des délais d'accès.

PARTIE 1 : Définitions de l'accès au marché ainsi que des Médicaments de Thérapie Innovante

I. Les Médicaments de Thérapies Innovantes

a. Définitions des MTI ¹

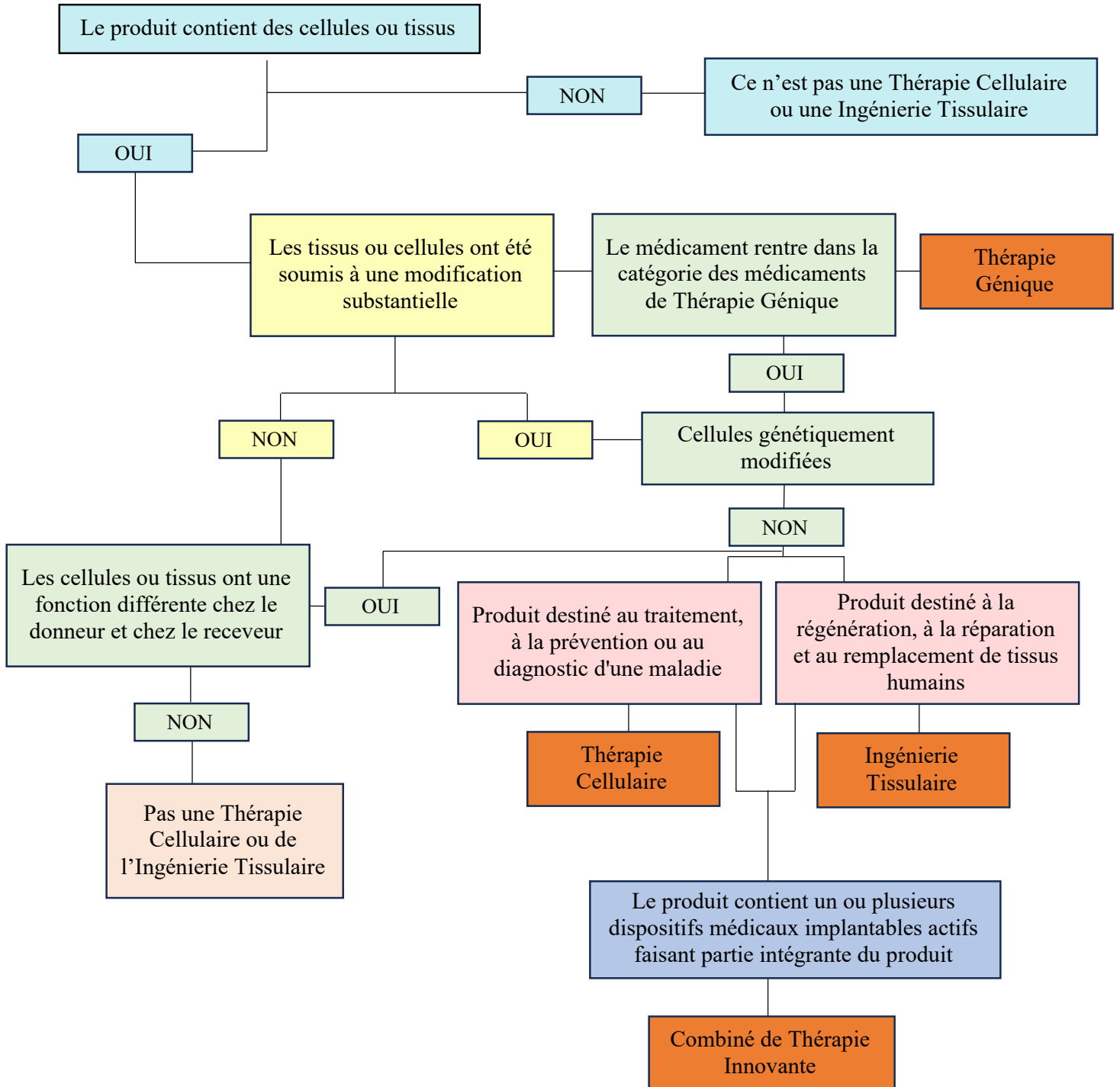
Les Médicaments de Thérapies Innovantes sont des médicaments biologiques.

Selon l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique, « les médicaments biologiques se définissent comme tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Les MTI comprennent 4 classes de produits :

- Les médicaments de Thérapie Génique
- Les médicaments de Thérapie Cellulaire Somatiques
- Les médicaments issus de l'Ingénierie Tissulaire
- Les médicaments combinés de Thérapie Innovante.

b. Classification des MTIs²



1. Les médicaments de Thérapie Génique

i. Histoire de la Thérapie Génique

C'est à Alain Fischer, immunologiste et académicien que nous devons les prémices de l'histoire de la thérapie génique. En effet, en administrant un gène sain appelé « gène médicament » dans la moelle osseuse, il a pu guérir des « bébés bulles » en 1999 à l'hôpital Necker. Ces bébés étaient atteints d'une pathologie génétique touchant leur système immunitaire. Ce gène médicament est administré dans le but de faire exprimer une protéine thérapeutique afin de pallier un dysfonctionnement génétique.

Le professeur Alain Fisher a ainsi réalisé 10 essais cliniques avec cette méthode et 9 ont réussi, ces enfants ont ainsi pu avoir une vie normale. Toutefois des effets secondaires graves ont été détectés et notamment le développement de cancer. C'est pourquoi ces essais n'ont pas été appliqués comme protocole.

ii. Définition officielle³

Un Médicament de Thérapie Génique est un médicament biologique présentant les caractéristiques suivantes :

- Il contient une substance active composée ou constituée d'un acide nucléique recombinant, administrée dans le but de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique.
- Son action thérapeutique, prophylactique ou diagnostique repose directement sur la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient, ou sur le produit issu de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins destinés à la prévention des maladies infectieuses ne sont pas considérés comme des médicaments de thérapie génique.

iii. Principe de la Thérapie Génique ^{4 5 6}

La thérapie génique a donc pour objectif de corriger ces dysfonctionnements en remplaçant ou en réparant les gènes défectueux, afin de restaurer leur fonction normale et ainsi traiter la maladie à sa source.

Au sein de nos cellules, le génome, constitué d'environ 25 000 gènes hérités de nos parents, contient l'ensemble de l'information nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme. Cependant, des mutations peuvent altérer ces gènes et perturber leur rôle, entraînant l'apparition de maladies génétiques.

Ces gènes médicaments sont administrés dans les cellules du patient par des transporteurs appelés « vecteurs ». Ces vecteurs sont des dérivés de virus, se servant ainsi de la capacité naturelle virale à pénétrer dans les cellules.

Deux approches de thérapie génique existent :

- La méthode *in vivo*, qui consiste à injecter directement le gène fonctionnel dans l'organisme
- La méthode *ex vivo*, où les cellules du patient sont modifiées en laboratoire avant d'être réinjectées dans son corps.

Ces stratégies offrent des perspectives prometteuses mais soulèvent également des défis en termes de sécurité et d'efficacité.

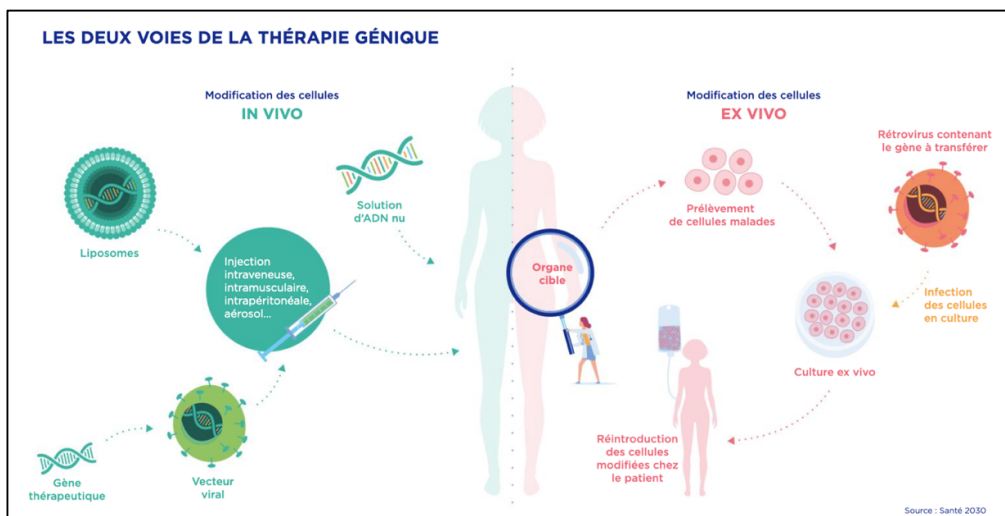


Figure 1 - Les deux voies de la thérapie génique

2. Les médicaments de Thérapie Cellulaire Somatique⁷

i. Histoire de la Thérapie Cellulaire Somatique^{8 9}

Le terme « **cellules souches** » a été décrit pour la première fois en 1888, posant le premier jalon de la médecine régénérative.

Une cellule souche est une cellule immature caractérisée par deux propriétés essentielles :

- **L'auto-renouvellement** : dans des conditions favorables, elle peut se diviser et produire une nouvelle cellule souche ayant les mêmes caractéristiques. Cela permet de maintenir un stock stable de cellules souches tout au long de la vie, jusqu'à la sénescence naturelle.
- **La différenciation** : dans un environnement spécifique, elle peut se transformer en cellules matures spécialisées, telles que des cellules du foie, de la peau ou du cœur, répondant ainsi aux besoins de l'organisme en cellules fonctionnelles.

Puis, la découverte des cellules souches hématopoïétiques capables de régénérer le sang, en 1902 a jeté les bases de la thérapie cellulaire.

En 1958, le Français Georges Mathé a réalisé des greffes de moelle osseuse sur six physiciens accidentellement irradiés lors d'un incident dans un réacteur nucléaire en Yougoslavie. Quatre d'entre eux ont survécu, un succès qui a eu un impact mondial. Cet événement a marqué le point de départ des greffes de moelle osseuse pour le traitement des patients atteints de leucémie.

Eliane Gluckman, hématologue de renommée mondiale et experte en transplantation de moelle osseuse, a marqué un tournant en médecine en réalisant la première transplantation de sang de cordon ombilical en septembre 1988. Cet accomplissement a constitué un événement fondateur dans le domaine de la thérapie génique, ouvrant la voie à d'importantes avancées et offrant de nouveaux espoirs de survie à de nombreux patients atteints de maladies graves.

En 2006, le scientifique japonais Shinya Yamanaka a découvert les cellules iPS (cellules souches pluripotentes induites), une technique permettant de reprogrammer des cellules adultes pour qu'elles retrouvent un état pluripotent. Cette avancée a révolutionné la thérapie cellulaire, offrant des alternatives éthiques et prometteuses aux cellules embryonnaires.

Dans les années 2000, la thérapie CAR-T, une méthode où les lymphocytes T sont modifiés génétiquement pour cibler et détruire des cellules cancéreuses, a marqué un tournant en oncologie. Elle a été approuvée pour le traitement de certains cancers du sang dans les années 2010.

Ainsi, la thérapie cellulaire a émergé grâce à des découvertes pionnières dans la biologie des cellules, avec des applications cliniques qui continuent de croître, en particulier dans le traitement du cancer et des maladies dégénératives.

ii. Définition officielle

Un médicament de **Thérapie Cellulaire Somatique** est un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes :

- Il contient ou consiste en
 - Des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu,
 - Ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ;
- Il est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

iii. Principe de la Thérapie Cellulaire ¹⁰

La thérapie cellulaire consiste donc en la greffe de cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Ces cellules thérapeutiques, injectées en une seule fois permettent de soigner durablement le patient.

Ces cellules sont obtenues à partir de cellules souches. Une cellule souche est une cellule immature qui peut s'auto-renouveler dans un environnement approprié et donc donner naissance au cours de sa division

Ces cellules souches peuvent être pluripotentes, ayant la capacité de se différencier en n'importe quel type de cellules de l'organisme sans restriction ou encore multipotentes ayant une capacité plus restreinte de différenciation. Ces cellules peuvent ainsi provenir du patient lui-même (thérapie autologue) ou d'un donneur (thérapie allogénique).

3. Les médicaments issus de l'Ingénierie Tissulaire

i. Définition officielle

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire est un produit qui :

- Contient ou est constitué des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, comme des cellules ou tissus soumis à une manipulation substantielle, ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la même fonction essentielle chez le receveur et chez le donneur ;
- Est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

ii. Principe de l'Ingénierie Tissulaire ¹¹

L'ingénierie tissulaire vise à réparer, remplacer ou régénérer des tissus humains endommagés en utilisant des cellules, souvent combinées avec des biomatériaux. Ce processus repose sur l'intégration de cellules dans des supports ou matrices conçus pour créer un environnement favorable à la croissance et à la structuration de nouveaux tissus, en imitant le fonctionnement naturel des tissus dans le corps humain.

Dans la pratique, les produits d'ingénierie tissulaire peuvent inclure des cellules souches, des cellules spécifiques à un tissu, ou des cellules génétiquement modifiées, intégrées à une structure de soutien biodégradable.

Par exemple, les matrices peuvent être conçues pour remplacer des tissus osseux, cutanés ou cartilagineux et permettent aux cellules de se développer et de s'organiser pour reformer le tissu cible une fois implantées dans le corps. Cette approche permet de répondre à des besoins médicaux critiques, en particulier pour les patients atteints de lésions tissulaires majeures ou de maladies dégénératives.

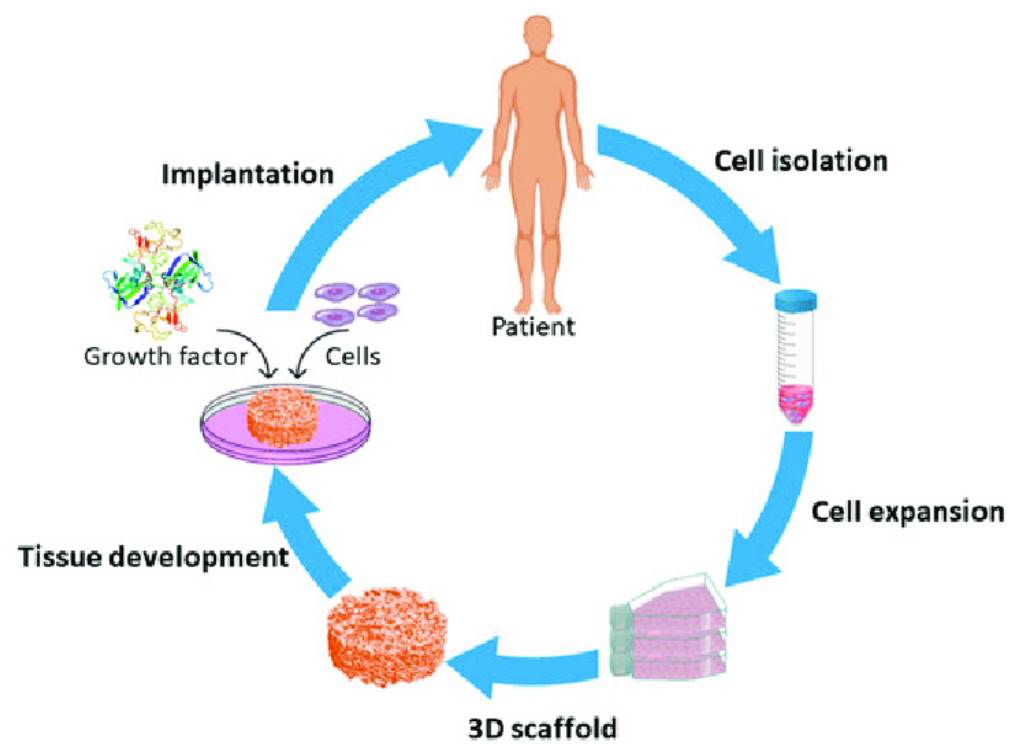


Figure 2 - Etapes des approches d'ingénierie tissulaire en système autologue ¹²

4. Les médicaments combinés de Thérapie Innovante

Les médicaments combinés de Thérapie Innovante incorporent une substance active, c'est-à-dire un acide nucléique recombinant, une partie cellulaire constituée de cellules ou de tissus viables ou non viables et un ou plusieurs dispositifs médicaux ou un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs en tant que partie intégrante du produit. Si les cellules ou les tissus ne sont pas viables, ils doivent exercer l'action principale du produit combiné.

Il convient de noter que le dispositif médical doit normalement conserver sa forme et sa fonction d'origine pour être considéré comme « partie intégrante » du produit final et donc être considéré comme un produit combiné.

Exemple : Les chondrocytes autologues expansés sontensemencées sur une membrane de collagène et administrés, fixés sur cette membrane, dans la lésion cartilagineuse de l'articulation. L'action principale du produit combiné est assurée par les cellules viables qui réparent le tissu endommagé, tandis que le dispositif médical est un outil nécessaire pour retenir physiquement les cellules dans la lésion cartilagineuse.

II. Cadre réglementaire des Médicaments de Thérapie Innovante

a. Réglementation européenne des MTI^{13 14}

C'est l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency*, EMA), créée en 1995, dont le siège est basé à Amsterdam aux Pays-Bas qui est responsable de la réglementation européenne des médicaments.

Le cadre européen des MTI repose principalement sur le **Règlement (CE) n° 1394/2007/CE**, qui modifie les dispositions de la Directive 2001/83/CE (encadrant les médicaments à usage humain) et du Règlement (CE) n° 726/2004 (procédure communautaire pour l'autorisation et la surveillance).

Le règlement implique une mise en œuvre dans son intégralité dans toute l'Union Européenne (UE), tandis que la directive fixe des objectifs à tous les pays de l'UE mais chaque état est libre d'élaborer ses propres mesures pour les atteindre.

Le règlement européen 1394/2007/CE a été adopté pour encadrer de manière spécifique les thérapies génique, cellulaire somatique et d'ingénierie tissulaire.

Il a pour objectif :

- D'assurer un niveau élevé de protection de la santé publique
- D'harmoniser les règles d'encadrement au sein de l'Union européenne
- De favoriser la libre circulation des MTI dans l'UE

Pour donner suite à la naissance de ce texte, les produits de « thérapie cellulaire » et de « thérapie génique » sont ainsi devenus des Médicaments de Thérapies Innovantes. Les établissements sont ainsi tenus de respecter des exigences renforcées et doivent certifier leur laboratoire en tant qu'« établissement pharmaceutique » agréé par l'ANSM pour la fabrication de ces produits.

Par ce texte, le Comité des Thérapies Innovantes a été créé au sein de l'EMA.

L'évaluation des MTI est donc réalisée par ce comité, qui prépare un projet d'avis avant que le Comité des médicaments à usage humain n'adopte un avis final quant à l'autorisation de mise sur le marché du médicament en question. Cette autorisation de mise sur le marché est ainsi valable dans tous les états membres de l'Union Européenne.

Le Comité des Thérapies Innovantes formule également des recommandations scientifiques sur les médicaments afin de les définir ou non comme MTI.

Tous les Médicaments de Thérapie Innovante sont donc autorisés de manière centralisée par l'EMA et bénéficient d'une procédure unique d'évaluation et d'autorisation.

Comme pour tous les autres médicaments, l'EMA continue de surveiller la sécurité et l'efficacité des Médicaments de Thérapie Innovante après leur approbation et leur commercialisation. Elle apporte également un soutien scientifique aux développeurs pour les aider à concevoir des systèmes de pharmacovigilance et de gestion des risques permettant de surveiller la sécurité de ces médicaments.

Le règlement européen des MTI autorise l'administration d'un MTI à un patient dans des conditions contrôlées, même si ce médicament n'est pas encore autorisé. C'est ce que l'on appelle l'exemption hospitalière. Ce règlement habilite donc les États membres de l'Union Européenne à utiliser des MTI qui ne présentent pas d'autorisation de mise sur le marché mais qui sont spécialement conçus et préparés de façon ponctuelle. Pour que ce règlement rentre en vigueur il faut que le produit soit utilisé dans un hôpital pour un patient déterminé et sous la responsabilité professionnelle d'un médecin. Toutefois, les exigences nationales appliquées en matière de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance doivent être équivalentes à celles qui sont requises pour les médicaments autorisés.

b. Réglementation française des MTI¹⁵

La France s'est alignée sur la réglementation européenne des MTI en adoptant en 2011 une loi visant à adapter le droit français aux directives de l'Union européenne (UE), la loi n°2011-302. Cette loi a été suivie du décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012, portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante

Quelques mois plus tard, l'arrêté du 4 février 2013 est venu préciser les exigences pour les demandes d'autorisation initiale, de renouvellement ou de modification d'autorisation pour les MTI préparés de manière ponctuelle, ainsi que pour les établissements ou organismes responsables de leur préparation.

c. Statut de médicament orphelin¹⁶

Le statut de médicament orphelin vise à encourager le développement de traitements destinés aux maladies rares, qui touchent moins de cinq personnes sur 10 000 dans l'Union européenne.

Parce que le faible nombre de patients ne permet pas de rentabiliser les coûts de développement et de commercialisation, l'Union européenne a instauré le règlement (CE) n° 141/2000, facilitant l'investissement pharmaceutique dans ce domaine afin d'assurer aux patients concernés un accès équitable à des thérapeutiques adaptées.

Un médicament peut être désigné comme orphelin s'il cible le diagnostic, la prévention ou le traitement d'une maladie grave et invalidante ou menaçant la vie et qu'il n'existe pas d'alternative satisfaisante ou que le produit apporte un bénéfice significatif.

La procédure est gérée par l'EMA et son Comité des médicaments orphelins (COMP).

Ce statut permet aux laboratoires une exclusivité commerciale de 10 ans après obtention de l'AMM. Il garantit également un accès centralisé à l'AMM, bien que la commercialisation effective dans chaque pays reste conditionnée à des démarches spécifiques, y compris l'évaluation du remboursement et du prix.

Cette réglementation a rendu possible la désignation de nombreux médicaments orphelins, venant répondre à un besoin médical non couvert pour des milliers de maladies rares, dont la plupart sont génétiques et très invalidantes.

III. Accès au marché en France

a. Autorisation de mise sur le marché

1. Généralités ¹⁷

En France, les entreprises du secteur pharmaceutique opèrent sous un cadre juridique très strict, établi par le Code de la Santé Publique. Conformément à ce code, la production, l'importation, l'exportation, ainsi que la distribution en gros de médicaments, de même que l'exploitation des spécialités pharmaceutiques, doivent obligatoirement se dérouler dans des établissements pharmaceutiques.

L'ouverture de ces établissements nécessite une autorisation, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé (ANSM) pour les établissements de distribution en gros. Le processus de mise sur le marché d'un médicament est strictement réglementé et implique divers acteurs publics, tant au niveau national qu'europpéen.

La première étape pour qu'un médicament accède au marché en France est l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Celle-ci est majoritairement délivrée au niveau européen par l'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) basée à Amsterdam et plus rarement, par l'ANSM pour des médicaments génériques, par exemple.

Parmi les AMM européennes, il existe différentes procédures : centralisées, les plus courantes et obligatoire dans l'évaluation des MTI, décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

L'AMM assure que le médicament présente un niveau satisfaisant de qualité, de sécurité et d'efficacité et qu'il peut être utilisé dans des conditions bien définies. La qualité correspond à l'origine et à la nature des matières premières, aux procédés de synthèses et de fabrication, aux impuretés, à la stérilité ou encore à la stabilité du produit fini, à la sécurité virale des produits biologiques ... La certification de l'efficacité est basée sur les résultats des essais cliniques (évaluation du rapport bénéfice/risque), celle de la sécurité sur les données expérimentales (essais pré-cliniques) et données cliniques (effets indésirables).

Pour qu'une AMM soit accordée, il est essentiel que les avantages offerts par l'innovation surpassent les risques, tels que les effets secondaires. On attend donc d'un médicament qu'il présente un bénéfice / risque favorable pour le produit de santé. De plus, les aspects économiques ne sont pas pris en compte dans la procédure d'AMM, qui se fonde exclusivement sur les données scientifiques issues des phases de recherche et développement, examinées par l'autorité compétente. Cette procédure est donc strictement encadrée et clairement définie par les réglementations françaises et européennes.

2. Procédures centralisées¹⁸

Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les nouvelles substances indiquées dans les cancers, maladies neuro-dégénératives, le SIDA et le diabète ainsi que pour les médicaments orphelins. Elle est optionnelle pour les nouvelles substances actives, les innovations thérapeutique, scientifique ou technique significative ou enfin dans l'intérêt des patients de la communauté européenne. Cette procédure représente environ 80 % des AMM (hors génériques) pour les traitements oncologiques innovants.

Cette procédure, obligatoire pour l'évaluation des MTI, implique l'Agence européenne du médicament (EMA) et plus particulièrement le Comité des Thérapies Innovantes (CAT), en lien étroit avec le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP). Le CAT effectue une première évaluation spécialisée du dossier, portant notamment sur la nature du produit, sa fabrication et les données cliniques et précliniques. Il rend un avis scientifique initial, qui est transmis au CHMP. Ce dernier reprend l'ensemble du dossier, discute l'avis du CAT et rend l'avis final sur l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Comme pour tout médicament évalué par procédure centralisée, deux États membres sont désignés rapporteurs et un échange de questions / réponses entre l'EMA et le demandeur a lieu durant la procédure. L'ensemble du processus dure environ 210 jours, à l'issue desquels la Commission européenne statue sur l'AMM.

L'AMM garantit que le médicament présente un profil satisfaisant en termes de qualité, sécurité et efficacité et qu'il peut être mis sur le marché dans des conditions d'utilisation définies. Aucun critère économique n'est pris en compte dans cette procédure, seules les données scientifiques issues des phases de recherche et développement sont examinées dans le dossier soumis à l'autorité compétente.

b. Evaluation européenne EU-HTA¹⁹

Depuis le 1er janvier 2025, le règlement (EU) 2021/2282 introduit une étape majeure dans le processus d'accès au marché en Europe : la mise en place d'une évaluation conjointe des nouvelles technologies de santé (HTA européenne), en particulier pour les MTI et certains dispositifs médicaux.

Cette réforme vise une harmonisation de la méthodologie d'évaluation clinique au niveau européen, ainsi qu'une coopération renforcée entre les agences d'évaluation des pays membres. L'objectif est d'accélérer l'accès des patients aux innovations tout en optimisant les démarches administratives : désormais, un même dossier unique est déposé au niveau européen, évitant la duplication des soumissions et permettant la centralisation du dépôt des données cliniques. Chaque pays garde par la suite la main sur l'évaluation médico-économique et la prise en charge.

La nouvelle réglementation se concentre exclusivement sur les volets scientifiques et cliniques de l'évaluation, appelés « Evaluation Clinique Commune » (Joint Clinical Assessment ; JCA). Les aspects de valorisation du bénéfice clinique ajouté, du remboursement et du prix restent décidés nationalement, par exemple via la HAS en France. Ainsi, pour l'instant, ce processus européen s'ajoute à l'AMM et à l'évaluation nationale du remboursement.

Désormais, les États membres de l'UE doivent obligatoirement prendre en compte le résultat de cette évaluation commune dans leurs décisions nationales, ce qui implique une harmonisation et un partage accru de leurs critères et méthodes d'évaluation.

L'un des enjeux majeurs est l'adoption d'une méthodologie commune, notamment sur le choix des comparateurs, la conduite des études cliniques et la transparence accrue des exigences et des données.

Cela vise à améliorer la comparabilité entre pays et à accélérer l'accès tout en sécurisant la prise de risque pour les patients européens.

Il est important de préciser que les MTI analysés dans le cadre de cette thèse pour la période 2010-2024 ne sont pas concernés par cette évaluation.

En effet, ce nouveau processus d'évaluation ne s'applique qu'aux MTI dont la demande d'AMM a été soumise à partir de janvier 2025. Ainsi, tous les MTI évalués antérieurement relèvent uniquement des procédures nationales et européennes en vigueur avant l'entrée en application du règlement HTA européen.

c. Admission au remboursement en France²⁰

Après l'octroi de l'AMM par l'agence européenne, toute innovation doit être évaluée par une autorité administrative indépendante, financièrement autonome et sans tutelle ministérielle : la HAS. Parmi ses missions, la HAS est chargée de l'évaluation scientifique et médico-économique des produits de santé, y compris des médicaments.

La CT de la HAS intervient pour évaluer un médicament lorsque le laboratoire qui le commercialise demande son inscription sur la liste des médicaments remboursables.

La CT s'appuie sur une doctrine officielle définissant ses principes d'évaluation et ses méthodes. La dernière version de cette doctrine a été publiée en février 2023.

Cette commission a pour mission de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments en se basant sur deux critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Elle a également pour mission de promouvoir le bon usage des médicaments en diffusant une information scientifique à la fois pertinente et indépendante.

Enfin, la CT donne un avis au Collège de la HAS sur les accès précoces des médicaments, le pouvoir de décision finale relevant de ce dernier.

La CT est composée de membres experts, notamment des médecins, pharmaciens, spécialistes de santé publique et représentants des usagers.

Sa composition est renouvelée tous les trois ans afin de garantir l'indépendance et l'actualisation des expertises mobilisées.

1. L'évaluation du Service Médical Rendu (SMR)²¹

En France, le **Service Médical Rendu** est utilisé pour déterminer le taux de remboursement par l'Assurance Maladie. Les médicaments peuvent recevoir une évaluation de SMR allant de « majeur » à « insuffisant », influençant directement leur remboursement et prix.

Le SMR évalue l'utilité d'un médicament en fonction de plusieurs critères :

- Efficacité et effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament
- Intérêt pour la santé publique du médicament

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

i. SMR Suffisant

Le **SMR** est qualifié de « **suffisant** » pour tout médicament ayant démontré une efficacité cliniquement pertinente et un profil de tolérance acceptable.

Cette évaluation repose sur un niveau de preuve jugé suffisant dans le contexte clinique, notamment par l'adéquation du schéma d'étude en termes de population ciblée, de comparateur utilisé, de critère de jugement choisi et de durée de l'étude.

Ce SMR « suffisant » peut être apprécié à différents degrés (majeur, important ou modéré), chacun ouvrant droit à un taux de remboursement spécifique par l'Assurance Maladie et conditionnant ainsi l'accès au marché. Les différents niveaux de SMR déterminent donc le taux de remboursement applicable, comme le récapitule le tableau ci-dessous.

Niveau de SMR	Taux de remboursement
SMR majeur ou important	65%
SMR modéré	30%
SMR faible	15%

Tableau 1 - Taux de remboursement en fonction du niveau de SMR

ii. SMR Insuffisant

Un SMR insuffisant ne signifie pas qu'aucun patient ne peut bénéficier du médicament évalué.

Cependant, à un niveau collectif et en comparaison avec les alternatives thérapeutiques existantes, ce médicament ne démontre pas un intérêt médical suffisant pour justifier un soutien financier de la solidarité nationale.

En d'autres termes, bien que le médicament puisse présenter un certain avantage pour certains patients, son apport global ne justifie pas un financement public.

2. L'évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)^v

L'Amélioration du Service Médical Rendu évalue le progrès thérapeutique ou diagnostique qu'apporte un nouveau médicament par rapport aux alternatives existantes.

Elle se concentre principalement sur l'efficacité et la tolérance du médicament, mesurant ainsi sa valeur ajoutée médicale.

Contrairement au SMR, qui constitue une évaluation absolue et non comparative, l'ASMR repose sur une appréciation comparative par rapport aux traitements disponibles. L'ASMR n'est appréciée que pour les médicaments ayant obtenu un SMR jugé « suffisant », condition préalable indispensable à leur remboursement. Elle est classée en cinq niveaux, de « majeure » (ASMR I) à « inexistante » (ASMR V), ce qui indique une absence de progrès.

Cette évaluation est essentielle pour définir les conditions de la négociation du prix du médicament et repose sur une analyse contextuelle précise et évolutive.

i. ASMR I, majeure

L'ASMR I, qualifiée de « majeure » est attribuée aux médicaments qui apportent un progrès thérapeutique significatif, notamment en introduisant un nouveau mécanisme d'action.

Ces médicaments doivent démontrer, avec un haut niveau de preuve, une supériorité clinique importante en termes de mortalité ou de morbidité par rapport au traitement existants.

Ce type d'ASMR est accordé lorsque le besoin médical pour une maladie grave est insuffisamment couvert et que tous les critères de l'ASMR sont jugés satisfaisants, menant à un bouleversement thérapeutique pour les patients.

ii. ASMR II et III important et modéré

Les ASMR de type II (importante) et III (modérée) sont attribuées aux médicaments qui montrent une supériorité en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte où les besoins médicaux sont insuffisamment couverts.

Cette évaluation est renforcée par des gains substantiels en qualité de vie et en tolérance.

Ces niveaux d'ASMR qualifient la valeur clinique ajoutée d'un médicament en fonction de l'intensité de son effet, de la qualité des preuves et de la gravité de la maladie. Plus ces éléments sont significatifs, plus le progrès thérapeutique est valorisé.

iii. ASMR IV, mineure

L'ASMR de type IV, qualifiée de « mineure », reconnaît un progrès de faible ampleur par rapport aux traitements existants.

Ce type d'ASMR reflète une démonstration et/ou un effet modeste en termes d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance.

Par exemple, il peut s'agir d'un médicament montrant une efficacité pertinente malgré une légère réduction de la qualité de vie ou de la tolérance, ou inversement, d'un médicament apportant un faible gain en efficacité mais avec des bénéfices en qualité de vie ou tolérance.

iv. *ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique »*

L'ASMR de type V, qualifiant l'absence de progrès thérapeutique, est attribuée lorsque le médicament n'apporte pas de progrès démontré par rapport aux alternatives existantes.

Cela peut se produire si les données sont immatures, comme dans le cas d'études de non-infériorité ou si la différence observée n'est pas cliniquement pertinente.

De plus, si la valeur ajoutée du médicament est incertaine en raison de données insuffisantes au moment de l'évaluation, la CT peut recommander des données complémentaires pour une réévaluation future.

d. Évaluation médico-économique des médicaments²²

L'évaluation médico-économique des médicaments en France joue un rôle central dans la détermination de leur prix et de leur remboursement par l'Assurance Maladie.

Lorsque le laboratoire :

- Revendique une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau I, II ou III,
- Que le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie,
- Que le chiffre d'affaires prévisionnel attendu la deuxième année de commercialisation dépasse vingt millions d'euros

Il est nécessaire de soumettre un dossier d'évaluation médico-économique à la HAS.

Ce dossier est instruit par le Service d'évaluation économique (S2E) et évalué par la Commission d'Évaluation Economique et de Santé Publique (CEESP).²³

La CEESP est une instance spécialisée de la HAS, chargée principalement d'évaluer le rapport médico-économique des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, actes) en vue de leur prise en charge. Elle intervient notamment sur l'évaluation du coût/efficacité et de l'impact sur la santé publique.

La CEESP est composée d'experts multidisciplinaires : économistes de la santé, médecins, représentants des usagers et spécialistes de santé publique. Cette diversité garantit une approche complète des enjeux médico-économiques.

La composition de la CEESP est renouvelée tous les trois ans, comme celle de la CT.

Pour les produits éligibles, l'évaluation de la CEESP est réalisée concomitamment à celle de la CT.

L'objectif de ce dossier est de s'assurer que les médicaments apportent un bénéfice suffisant en termes de santé par rapport à leur coût pour la collectivité.

La CEESP émet alors un avis sur l'efficacité du médicament, mesurée par le ratio coût-résultat en se fondant sur l'analyse comparée des alternatives thérapeutiques médicalement justifiées.

Ce cout résultat est évalué en utilisant le QALY (Quality Adjusted Life Year), qui est la mesure de la qualité et de la quantité de vie gagnée grâce à un traitement.

Une mauvaise évaluation médico-économique limite souvent l'accès du médicament au marché ou réduit son potentiel de remboursement.

En complément de l'évaluation médico-économique, une **analyse d'impact budgétaire**²⁴ peut également être exigée, notamment pour les médicaments innovants présentant un fort potentiel de dépenses.

Cette analyse est obligatoire lorsque le chiffre d'affaires prévisionnel la deuxième année de commercialisation dépasse 50 millions d'euros. Elle permet d'estimer les conséquences financières du remboursement du médicament pour l'Assurance Maladie, à partir d'hypothèses sur la diffusion, le prix, la population cible et la concurrence.

La CEESP examine cette analyse, en se prononçant sur la qualité de la méthodologie utilisée ainsi que sur le niveau d'incertitude associé aux résultats.

Les avis d'efficience (résultant de l'évaluation médico-économique) et l'analyse d'impact budgétaire sont ensuite transmis au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et au laboratoire. Ces éléments constituent un levier central dans la négociation des conditions de prix, notamment pour déterminer le prix net du médicament.

Enfin, les avis rendus par la CEESP sont publiés sur le site de la HAS, dans un souci de transparence. Toutefois, certaines informations sensibles telles que le prix revendiqué ou le chiffre d'affaires prévisionnel sont caviardées (rendu illisible) avant publication, pour préserver la confidentialité commerciale.

e. Fixation du prix des médicaments²⁵

Après l'évaluation du médicament par la HAS et en cas de décision favorable à l'inscription au remboursement (SMR suffisant), le prix du médicament sera négocié avec le CEPS.

C'est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie qui est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Le CEPS contribue à l'élaboration de la politique du médicament, il met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents, en particulier, le comité applique ces orientations à la fixation des prix des médicaments, au suivi des dépenses et à la régulation financière du marché. Pour mener cette action le comité peut conclure avec les entreprises ou groupes d'entreprises des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles.

Le **CEPS** utilise l'avis de la HAS, notamment l'ASMR, pour fixer le prix.

Une ASMR élevée (I à III) justifie généralement un prix plus élevé en raison de l'innovation du médicament. D'autres facteurs sont également pris en compte, comme le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de vente envisagés, la population cible et les prix pratiqués à l'étranger.

f. Les Accès Dérogatoires

Il existe deux types d'accès dérogatoire, l'**Accès Précoce** et l'**Accès Compassionnel**. Ces dispositifs permettent de répondre à des besoins thérapeutiques non couverts pour des patients atteints de maladies graves ou rares.

Ces deux dispositifs sont entrés en vigueur le 1^{er} juillet 2021 et ont remplacé les statuts réglementaires multiples existants jusqu'alors (ATU, RTU...).

L'Accès Précoce et l'Accès Compassionnel se distinguent notamment par les acteurs pouvant en faire la demande : dans le cadre de l'Accès Précoce, seule l'entreprise pharmaceutique peut initier la demande, tandis que pour l'Accès Compassionnel, celle-ci peut également être formulée par un médecin ou une société savante.

1. L'Accès Précoce²⁶

L'**accès précoce** est un dispositif permettant à des patients sans autre option thérapeutique de bénéficier, de manière exceptionnelle et temporaire, de médicaments non encore autorisés pour une indication thérapeutique spécifique.

Pour bénéficier de l'accès précoce, le médicament doit répondre à 4 conditions :

- Il doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes
- Il ne doit pas exister de traitement approprié disponible
- La mise en œuvre du traitement ne doit pas pouvoir être différée
- Le médicament doit être présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Cet accès précoce est applicable dans deux cas de figure :

- Le premier, dans le cas où le médicament n'a pas d'AMM dans l'indication considérée et pour lequel l'entreprise s'engage à déposer une demande. L'ANSM doit alors rendre un avis conforme sur son efficacité et sa sécurité en fonction des résultats des essais cliniques avant que la HAS ne se prononce. On parle alors d'accès précoce pré-AMM (AP1).
- Le deuxième, dans le cas où le médicament a une AMM dans l'indication considérée mais n'a pas encore été admis au remboursement par l'Assurance Maladie. On parle alors d'accès précoce post-AMM (AP2).

Dans le cas de cet AP2, l'avis de l'ANSM n'est pas requis car l'AMM atteste déjà de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit.

A noter que l'accès précoce peut aussi bien concerner une indication préalablement autorisée en accès précoce pré-AMM qu'une première demande d'accès précoce.

Dans le cadre de l'accès précoce, le prix du médicament est librement fixé par le laboratoire. Il n'est pas encadré par les autorités de santé. Ce prix ne présage en rien du prix qui sera fixé ultérieurement dans le cadre de la négociation avec le CEPS pour l'accès au remboursement de droit commun. Il arrive fréquemment que le prix librement fixé par le laboratoire dans le cadre de l'accès précoce soit supérieur au prix finalement accordé lors de la négociation avec le CEPS pour l'accès au remboursement de droit commun. Dans ce cas, le laboratoire est tenu de reverser à l'Assurance Maladie la différence entre le prix facturé pendant l'accès précoce et le prix négocié. Ce mécanisme, appelé « régularisation financière », vise à garantir que le surcoût temporairement supporté par l'Assurance Maladie n'entraîne pas de dépense injustifiée sur le long terme, tout en permettant un accès rapide aux innovations pour les patients.

L'accès précoce est accordé pour une durée maximale d'un an, renouvelable une fois, et suppose un engagement du laboratoire à transmettre des données de suivi (tolérance, efficacité, conditions d'usage). Le médicament est généralement distribué dans un cadre hospitalier, sous contrôle des professionnels de santé habilités.

C'est le collège de la HAS qui rend les décisions d'Accès Précoce dans des délais courts et encadrés permettant un accès rapide des patients aux médicaments. Le dépôt de dossier de demande d'autorisation d'accès précoce se fait uniquement en ligne via la plateforme dématérialisée de dépôt Sésame.

2. L'accès Compassionnel^{27 28}

Pour qu'un médicament puisse être autorisé dans le cadre d'un **accès compassionnel**, plusieurs critères cumulatifs doivent obligatoirement être remplis, conformément à l'article L.5121-12-1 du Code de la santé publique :

- Le médicament ne doit pas disposer d'AMM en France, quelle que soit l'indication thérapeutique, ou avoir fait l'objet d'un arrêt de commercialisation avec une AMM initiale ne couvrant pas l'indication demandée ;
- Il doit être destiné à traiter une maladie grave, rare ou invalidante ;
- Il ne doit exister aucun traitement approprié disponible ;
- Le traitement ne doit pas pouvoir être différé, compte tenu de la situation clinique du patient ;
- Le médicament ne doit pas faire l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) à visée commerciale. Si une telle recherche est en cours, le patient ne doit pas être en mesure d'y participer (critères d'inclusion non remplis, situation géographique, etc.) ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament doivent être présumées au regard des données cliniques disponibles ;
- Enfin, le laboratoire s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans un délai de 12 mois suivant la première autorisation d'accès compassionnel, ou 18 mois pour les maladies rares.

En résumé, l'accès compassionnel permet aux patients gravement malades, souvent atteints de maladies rares ou incurables, d'accéder à des médicaments ou à des traitements expérimentaux qui n'ont pas encore été approuvés par les agences réglementaires pour une utilisation commerciale.

Ces patients ont épuisé toutes les options de traitement disponibles et peuvent ne pas répondre aux traitements conventionnels. L'accès compassionnel leur offre une opportunité de bénéficier de nouvelles thérapies expérimentales qui ont montré des résultats prometteurs lors d'essais cliniques précoces, mais qui n'ont pas encore été entièrement évaluées ou approuvées pour une utilisation généralisée.

Il est essentiel de noter que l'accès compassionnel est une mesure d'exception et ne remplace pas le processus réglementaire normal d'approbation des médicaments. Les patients participant à des programmes d'accès compassionnel sont étroitement surveillés pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement expérimental. Les fabricants et les autorités réglementaires collectent des données supplémentaires sur l'utilisation du médicament dans ces cas pour évaluer son impact et éventuellement décider de son approbation complète pour un usage commercial.

PARTIE 2 – ANALYSE DES FACTEURS INFLUENCANT L'ACCES AU MARCHÉ DES MTI EN FRANCE

I. Méthode de l'analyse

a. Objectif de l'analyse

L'objectif principal de cette analyse est de comprendre les facteurs qui influencent l'accès au marché des MTI en France.

Pour répondre à cette problématique, les avis de la CT de la HAS ont été sélectionnés en fonction de critères précis, qui garantissent la pertinence et la fiabilité des données utilisées.

b. Cadre de l'analyse

Les avis de la CT retenus pour l'analyse répondaient aux critères suivants :

Type de produit : Médicaments de Thérapie Innovante

Période de l'évaluation : du 06/10/2010 au 31/12/2024

Cette période débute en octobre 2010, couvrant ainsi l'évaluation du premier MTI, le CHONDROCELECT évalué pour son indication dans les lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou.

Disponibilité : Avis de la CT publiés sur le site de la HAS.

Les avis de la CT étant accessibles au public, leur utilisation garantit une base de données fiable, validée et accessible, évitant tout biais liés à des informations confidentielles ou non vérifiables. Les avis publiés offrent un aperçu des arguments et critères utilisés par la HAS pour statuer sur le niveau d'innovation et d'intérêt médical des MTI, ce qui est central pour répondre à la problématique.

Motif d'évaluation : Accès Précoce pré-AMM, Accès Précoce post-AMM, Inscription, Extension d'indication, Réévaluation, Renouvellement de l'autorisation de l'Accès Précoce, Modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

L'analyse cible directement les MTI, tels que définis par la réglementation européenne (règlement CE n° 1394/2007), incluent les thérapies géniques, cellulaires somatiques et les produits issus de l'ingénierie tissulaire. En limitant l'analyse à ces produits, le travail s'assure de rester cohérent avec la problématique et évite de diluer l'analyse avec d'autres catégories de médicaments.

c. Critères d'évaluation

Pour chaque avis de la CT inclus dans cette analyse, plusieurs critères d'évaluation ont été retenus.

Ces critères ont été choisis en raison de leur pertinence pour identifier les principaux facteurs influençant l'accès au marché des MTI en France.

Les critères considérés sont les suivants :

Motif de l'évaluation par la CT

Ce critère spécifie si l'avis de la CT porte sur une inscription initiale, une extension d'indication, une nouvelle indication, une demande d'accès précoce ou une réévaluation. Cela permet d'examiner les différences dans les décisions en fonction du contexte d'évaluation.

Aire thérapeutique du produit

Ce critère permet d'identifier les domaines prioritaires pour l'innovation thérapeutique et le besoin médical.

Indication

L'indication pour laquelle le MTI est évalué est un critère central, car elle détermine le contexte clinique et les attentes en termes de bénéfice thérapeutique.

Statut de médicament orphelin ou non

Ce critère permet d'identifier si le médicament est classifié comme un médicament orphelin, conformément à la réglementation européenne. Ce statut est crucial pour les médicaments en règles générales, car il ouvre la voie à des incitations spécifiques, comme un accès accéléré au marché ou des exonérations de certaines obligations.

Population cible

La taille de la population éligible au traitement est un facteur important pour l'accès au marché, influençant à la fois l'impact clinique potentiel et les aspects économiques de la commercialisation du produit.

Besoin médical dans chacune des indications étudiées

Ce critère évalue si le médicament répond à un besoin médical partiellement ou non couvert. Il est particulièrement pertinent pour les MTI, qui ciblent souvent des populations de patients avec des alternatives thérapeutiques limitées.

Conclusion rendue dans l'avis de la CT

La conclusion rendue dans l'avis de la CT comporte l'attribution du niveau de SMR et d'ASMR, mais aussi l'octroi ou non de l'accès précoce du médicament.

Date de l'Autorisation de Mise sur le Marché

La date de l'AMM permet d'étudier les tendances dans le développement et l'évaluation des MTI au fil du temps. Ce critère est également utile pour analyser l'impact des évolutions réglementaires sur l'accès au marché.

II. Liste des évaluations effectuées par la CT du 06/10/2010 au 31/12/2024 retenus pour l'analyse²⁹

PRODUITS	INDICATIONS	DATE DE l'AMM	SMR	ASMR	Octroi Oui / Non (AP)	MOTIF D'EVALUATION	DATE AVIS CT
ABECMA*	Myélome multiple	18/08/2021	-	-	Oui	AP2	25/07/2024
ABECMA*	Myélome multiple	18/08/2021	Important	IV	-	Extension d'indication	17/07/2024
ABECMA*	Myélome multiple	18/08/2021	Important	IV	-	Réévaluation	21/06/2023
ABECMA*	Myélome multiple	18/08/2021	-	-	Oui	Renouvellement AP	09/02/2023
ABECMA*	Myélome multiple	18/08/2021	Important	V	-	Inscription	15/12/2021
ABECMA*	Myélome multiple	18/08/2021	-	-	Oui	AP2	02/12/2021
ALOFISEL*	Fistules périanales dans maladie de Crohn	23/03/2018	Important	IV	-	Inscription	06/02/2019
CARVYKTI*	Myélome multiple	25/05/2022	Important	V	-	Inscription	23/11/2022
CARVYKTI*	Myélome multiple	25/05/2022	-	-	Oui	AP2	23/06/2022
CASGEVY	Drépanocytose sévère	09/02/2024	Modéré	V	-	Inscription	10/07/2024
CASGEVY	β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT)	09/02/2024	Important	IV	-	Inscription	28/08/2024
CHONDROCELECT	Lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou	05/10/2009	Insuffisant	-	-	Inscription	29/05/2013
CHONDROCELECT	Lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou	05/10/2009	Insuffisant	-	-	Inscription	06/10/2010
EBVALLO*	Maladie lymphoproliférative post- transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur	16/12/2022	Important	V	-	Inscription	07/06/2023
EBVALLO*	Maladie lymphoproliférative post- transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur	16/12/2022	-	-	Oui	AP2	01/06/2023
GLYBERA*	Déficit familial en lipoprotéine lipase avec pancréatites	25/10/2012	Insuffisant	-	-	Inscription	04/11/2015
HEMGENIX*	Hémophilie B	20/02/2023	Important	IV	-	Inscription	30/08/2023
HEMGENIX*	Hémophilie B	20/02/2023	-	-	Non	AP2	24/05/2023
HOLOCLAR*	Déficience en cellules souches limbiques	17/02/2015	Important	IV	-	Inscription	20/07/2016

	unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques						
KYMRIAH*	Leucémie aiguë lymphoblastique	23/08/2018	Important	III	-	Réévaluation	06/09/2023
KYMRIAH*	Leucémie aiguë lymphoblastique	22/08/2018	Important	III	-	Réévaluation	24/03/2021
KYMRIAH*	Leucémie aiguë lymphoblastique	23/08/2018	Important	III	-	Inscription	12/12/2018
KYMRIAH*	Lymphome diffus à grandes cellules B	22/08/2018	Important	IV	-	Réévaluation	06/09/2023
KYMRIAH*	Lymphome diffus à grandes cellules B	23/08/2018	Important	IV	-	Réévaluation	24/03/2021
KYMRIAH*	Lymphome diffus à grandes cellules B	23/08/2018	Important	IV	-	Inscription	12/12/2018
KYMRIAH*	Lymphome folliculaire	28/06/2021	-	-	Oui	Renouvellement AP	06/07/2023
KYMRIAH*	Lymphome folliculaire	29/04/2022	Important	V	-	Nouvelle indication	07/12/2022
KYMRIAH*	Lymphome folliculaire	29/04/2022	-	-	Oui	AP2	23/06/2022
LIBMELDY*	Leucodystrophie métachromatique	17/12/2020	Important	III/IV	-	Inscription	06/11/2024
LIBMELDY*	Leucodystrophie métachromatique	17/12/2020	-	-	Oui	Renouvellement AP	12/09/2024
LIBMELDY*	Leucodystrophie métachromatique	17/12/2020	-	-	Oui	Renouvellement AP	27/09/2023
LIBMELDY*	Leucodystrophie métachromatique	17/12/2020	-	-	Oui	Renouvellement AP	13/10/2022
LIBMELDY*	Leucodystrophie métachromatique	17/12/2020	-	-	Oui	AP2	21/10/2021
LIBMELDY*	Leucodystrophie métachromatique	17/12/2020	Important	III	-	Inscription	21/04/2021
LIBMELDY*	Dystrophie rétinienne héréditaire	22/11/2018	Important	II	-	Réévaluation	17/07/2024
LIBMELDY*	Dystrophie rétinienne héréditaire	22/11/2018	-	-	-	Modification des conditions d'inscription	19/07/2023
LIBMELDY*	Dystrophie rétinienne héréditaire	28/11/2019	Important	II	-	Inscription	03/04/2019
ROCTAVIAN*	Hémophilie A	24/08/2022	Important	V	-	Inscription	06/10/2023
SPHEROX	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule adulte	28/06/2021	Insuffisant	Sans objet	-	Extension d'indication	09/11/2022
SPHEROX	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule adulte		-	-	Non	AP2	08/09/2022
SPHEROX	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule adulte	10/07/2017	Insuffisant	-	-	Inscription	30/06/2020
TECARTUS*	Lymphome à cellules du manteau réfractaire	14/12/2020	Important	IV	-	Réévaluation	06/11/2024
TECARTUS*	Leucémie aiguë lymphoblastique B	02/09/2022	-	-	Oui	Renouvellement AP	21/12/2023
TECARTUS*	Leucémie aiguë lymphoblastique B	02/09/2022	Important	V	-	Nouvelle indication	15/02/2023
TECARTUS*	Leucémie aiguë lymphoblastique B	02/09/2022	-	-	Oui	AP2	05/01/2023
TECARTUS*	Lymphome à cellules du manteau réfractaire	14/12/2020	Important	III	-	Inscription	21/04/2021

UPSTAZA*	Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique	18/07/2022	-	-	Oui	Renouvellement AP	14/12/2023
UPSTAZA*	Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique	18/07/2022	-	-	Oui	AP2	15/12/2022
UPSTAZA*	Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique	18/07/2022	Important	III	-	Inscription	07/12/2022
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B	14/10/2022	-	-	Oui	Renouvellement AP	20/07/2023
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B	-	-	-	Oui	AP1	13/07/2022
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB)	14/10/2022	Important	III	-	Nouvelle indication	15/02/2023
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB)	14/10/2022	-	-	Oui	AP2	16/02/2023
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)	23/08/2018	Important	III	-	Réévaluation	06/09/2023
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)	23/08/2018	Important	III	-	Réévaluation	24/03/2021
YESCARTA*	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)	23/08/2018	Important	III	-	Inscription	05/12/2018
YESCARTA*	Lymphome folliculaire	21/06/2022	-	-	Oui	Renouvellement AP	04/04/2024
YESCARTA*	Lymphome folliculaire	21/06/2022	-	-	Oui	Renouvellement AP	06/04/2023
YESCARTA*	Lymphome folliculaire		Important	V	-	Nouvelle indication	18/01/2023
YESCARTA*	Lymphome folliculaire	-	-	-	Oui	AP1	14/04/2022
ZALMOXIS*	Greffe de CSH haplo-identiques lors d'hémopathies malignes	18/08/2016	Insuffisant	-	-	Inscription	09/01/2019
ZOLGENSMA*	Amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1 chez des patients présymptomatiques avec 3 copies du gène SMN2)	17/05/2022	Important	III	-	Réévaluation	10/05/2023
ZOLGENSMA*	Amyotrophie spinale 5q avec diagnostic de SMA type 1	19/06/2020	Important	III	-	Inscription	16/12/2020
ZOLGENSMA*	Amyotrophie spinale 5q avec diagnostic de SMA type 1 + Les patients présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 1 à 2 copies du gène SMN2.	19/06/2020	Important	III	-	Réévaluation	08/09/2021

ZOLGENSMA*	Amyotrophie spinale 5q avec diagnostic de SMA type 2	19/06/2020	Important	V	-	Inscription	16/12/2020
ZOLGENSMA*	Amyotrophie spinale 5q avec diagnostic de SMA type 2 + les patients présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 3 copies du gène SMN2.	19/06/2020	Important	V	-	Réévaluation	08/09/2021
ZYNTGLO*	β-thalassémie dépendante des transfusions	22/01/2020	Important	III	-	Inscription	18/03/2020

Tableau 2 – Liste des évaluations effectuées par la CT en France du 06/10/2010 au 31/12/2024

Les médicaments orphelins sont identifiés avec un astérisque () à droite de leur nom dans le tableau ci-dessus.*

I. Analyse des MTIs évalués par la CT du 6 octobre 2010 au le 31 décembre 2024

a. Description des données

Méthode d'analyse :

Prise en compte du motif des 67 évaluations effectuées sur les MTI sur la période d'analyse effectuée par la CT.

Pour cette analyse, 20 MTI ont été étudiés, ce qui a abouti à 67 avis émis par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024. Sur ces 67 avis, 23 concernaient des décisions d'accès précoce et 44 des avis de remboursement.

Ces évaluations n'avaient pas toutes le même motif. La répartition des motifs d'évaluation est la suivante :

MOTIF DE L'ÉVALUATION	NOMBRE
Inscription	29
Réévaluation	12
Modification des conditions d'inscriptions	1
Extension d'indication	2
Accès Précoce pré-AMM	2
Accès Précoce post-AMM	11
Renouvellement de l'Accès Précoce	10
Total	67

Tableau 3 - Répartition des motifs d'évaluation des MTI évalués par la HAS entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024

Les inscriptions représentent le motif le plus fréquent (43 % des cas), ce qui est cohérent avec l'objectif principal de la CT, à savoir d'évaluer les médicaments pour leur prise en charge par l'Assurance Maladie.

La réévaluation concerne 18% des cas et vise à actualiser les conditions de prise en charge, souvent en lien avec des données post-commercialisation. Ces évaluations sont cruciales pour vérifier la confirmation des bénéfices thérapeutiques dans des contextes réels d'utilisation.

La modification des conditions d'inscription ne concerne qu'une seule évaluation, c'est celle de LUXTURNA pour son indication dans les dystrophies rétiniennes héréditaires. Il s'agit de l'examen de modifications du RCP afin d'y ajouter un effet indésirable, l'atrophie (chorio)rétinienne.

Les extensions d'indication représentent 3% des cas. Cela signifie qu'un médicament déjà évalué pour une indication demande le remboursement dans une indication plus large. Cela peut être la prise en compte d'une population plus large ou encore le remboursement dans une ligne de traitement plus précoce par exemple.

Exemple : le médicament ABECMA a été évalué pour une extension d'indication dans le myélome multiple autorisant le switch vers ce médicament après deux traitements antérieurs (versus trois traitements avant), incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anti- corps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Avec seulement 3% des cas, l'évaluation dans le cadre d'un **accès précoce pré-AMM** (ou AP1) concernent les situations où un MTI peut être mis à disposition avant son autorisation formelle, en réponse à des besoins médicaux urgents ou à des contextes particuliers.

Exemple : l'évaluation de YESCARTA, publiée le 04/08/2022 dans l'indication du lymphome diffus à grandes cellules B.

L'évaluation dans le cadre d'un **accès précoce post-AMM** (ou AP2) représente 11 cas (16%). Ces évaluations concernent les médicaments déjà autorisés au niveau européen mais nécessitant une confirmation pour bénéficier d'un accès rapide dans des indications spécifiques. Ces évaluations témoignent de l'importance de fournir des traitements innovants aux patients dans des délais réduits.

Exemple : l'évaluation d'ABECMA, publiée le 25/07/2024 dans l'indication du myélome multiple.

Le **renouvellement de l'Accès Précoce**, représentant 15% des cas, concernent des MTI bénéficiant d'un dispositif d'accès précoce, nécessitant un renouvellement basé sur l'évolution des données cliniques et l'état des besoins médicaux.

Exemple : l'évaluation de LIBMELDY, publiée le 13/10/2022 dans l'indication de la leucodystrophie métachromatique.

L'analyse des motifs d'évaluation par la CT met en évidence la diversité des contextes dans lesquels les Médicaments de Thérapies Innovantes sont examinés. Ces motifs reflètent à la fois la complexité des processus réglementaires et la nécessité d'adapter les évaluations aux spécificités de chaque situation, qu'il s'agisse d'une inscription initiale, d'un accès précoce ou d'une réévaluation.

b. Répartition des MTI selon les Aires Thérapeutiques³⁰

Méthode d'analyse :

Prise en compte de l'aire thérapeutique attribuée à chaque Médicament de Thérapie Innovante évalué par la CT.

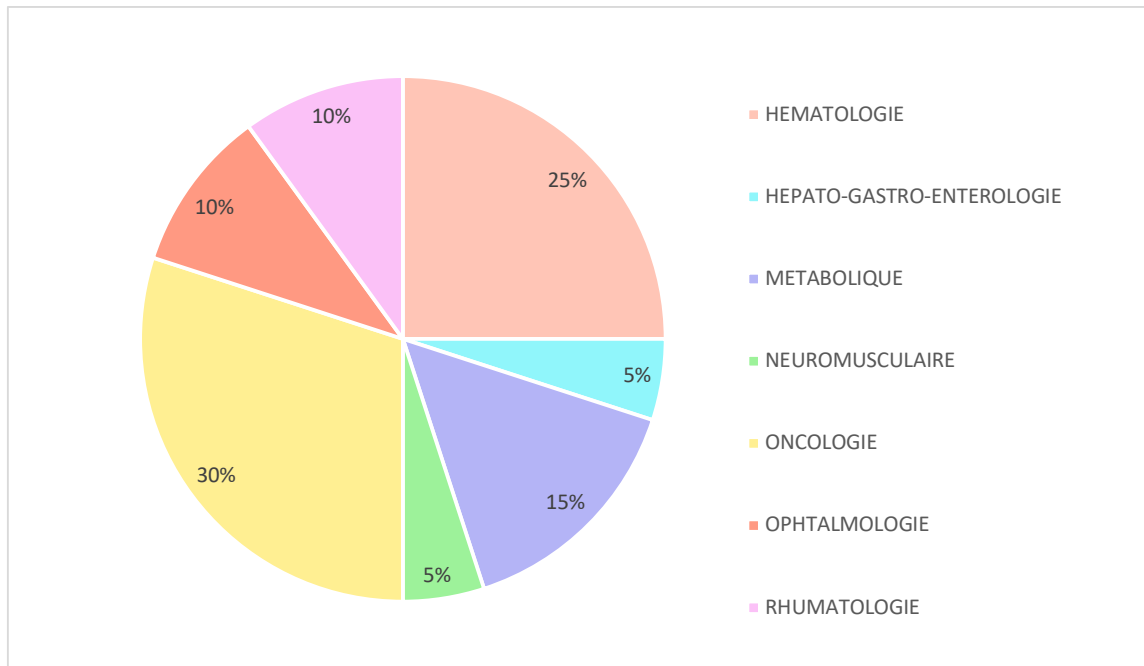


Figure 3 - Répartition des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 selon les aires thérapeutiques

Au total, 20 MTI ont été évalués sur la période d'analyse, c'est-à-dire du 06/10/2010 au 31/12/2024.

Concernant la répartition des MTI selon les aires thérapeutiques, il est essentiel de souligner le rôle prépondérant de certaines spécialités médicales, en particulier l'oncologie et l'hématologie. Ces deux domaines représentent à eux seuls 55% de l'utilisation des MTI.

Cela reflète l'engagement de la recherche et des acteurs du marché dans des pathologies où les besoins médicaux ne sont pas satisfaits.

L'oncologie constitue ainsi la première aire thérapeutique bénéficiaire des MTI, avec 30% de ces traitements qui lui sont destinés. Ce chiffre témoigne de l'importance des MTI dans la lutte

contre le cancer, une maladie qui est à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Cela représente presque un décès sur six, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde.

En second lieu, **l'hématologie** représente 25 % de l'ensemble des MTI. Ce domaine inclut des pathologies graves telles que les hémophilies ou les β -thalassémies pour lesquelles les MTI, ont ouvert de nouvelles perspectives de traitement.

Les autres aires thérapeutiques bénéficiaires des MTI, bien que dans des proportions moindres, restent néanmoins significatives. Les **maladies métaboliques** concentrent ainsi 15% des MTI. Ces maladies comprennent la leucodystrophie métachromatique, le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique ou encore le déficit familial en lipoprotéine avec pancréatites.

Viennent ensuite des spécialités comme **l'ophtalmologie** et la **rhumatologie**, qui représentent chacune 10% des MTI. Ces pourcentages soulignent l'évolution des traitements pour des pathologies autrefois peu pourvues en options thérapeutiques innovantes, telles que la dystrophie rétinienne héréditaire en ophtalmologie.

D'autres domaines, comme la **neurologie**, qui regroupe 5 % des MTI, ainsi que **l'hépatogastro-entérologie** (5 %), bénéficient également des avancées thérapeutiques apportées par ces nouveaux médicaments. Ces chiffres, bien que plus faibles, démontrent que des pathologies complexes comme l'amyotrophie spinale ou les fistules périanales dans la maladie de Crohn commencent à bénéficier des récentes innovations thérapeutiques, même si le marché reste en développement dans ces spécialités.

En somme, cette répartition des MTI illustre non seulement l'importance de ces thérapies innovantes dans le traitement de maladies graves, mais aussi la focalisation des efforts de recherche et de développement sur des domaines où les besoins médicaux sont les plus pressants, avec un impact particulier en oncologie et en hématologie.

c. Les MTI, des médicaments orphelins, indiqués dans les maladies rares^{31 32}

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur la proportion de médicaments orphelins parmi les 20 MTI analysés.

Concernant les données sur la population cible, les populations cibles de chacune des 32 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI ont été prises en compte.

Pour illustrer la prédominance des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI) dans le traitement des maladies rares, il est pertinent de rappeler que **85% de ces médicaments** sont qualifiés de **médicaments orphelins**.

En effet, la quasi-totalité des MTI sont des médicaments orphelins sauf CHONDROSELECT, SPHEROX et GASGEVY.

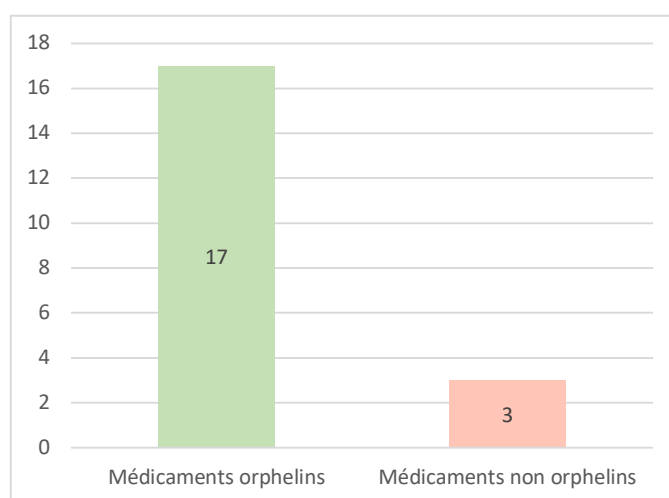


Figure 4- Proportion de médicaments orphelins parmi les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France

Un **médicament orphelin** est défini comme un traitement destiné à soigner une **maladie rare**, c'est-à-dire une pathologie touchant un faible nombre de personnes. Selon la réglementation européenne, une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche moins de **5 personnes sur 10 000** dans la population générale.

L'accès au marché des MTI est donc étroitement lié à cette définition. En effet, en Europe, les médicaments orphelins bénéficient d'un accès privilégié au marché, comprenant une désignation spécifique reconnaissant leur statut, un soutien scientifique pour leur développement, des exonérations de taxes, ainsi qu'une exclusivité commerciale d'une durée de 10 ans.

Comme cela a déjà été notifié, les maladies rares touchent un nombre réduit de la population et en effet, la population cible moyenne des MTI en France est particulièrement réduite : en moyenne, un peu plus de **400 patients par an** seulement. Cela illustre l'importance de ces médicaments pour des populations très spécifiques.

Par exemple, le traitement **LIBMELDY**, utilisé pour la leucodystrophie métachromatique, ne concerne que **3 patients par an**, tandis qu'**ABECMA** pour l'une de ses deux évaluations dans le myélome multiple concerne jusqu'à 1 600 patients.

Ces chiffres montrent clairement que les MTI répondent à des besoins très ciblés, notamment dans le traitement de pathologies sévères, rares et souvent invalidantes, pour lesquelles les options thérapeutiques restent limitées.

d. Analyse du Besoin Médical dans les indications ciblées par les MTI^v

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur le besoin médical des 32 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI.

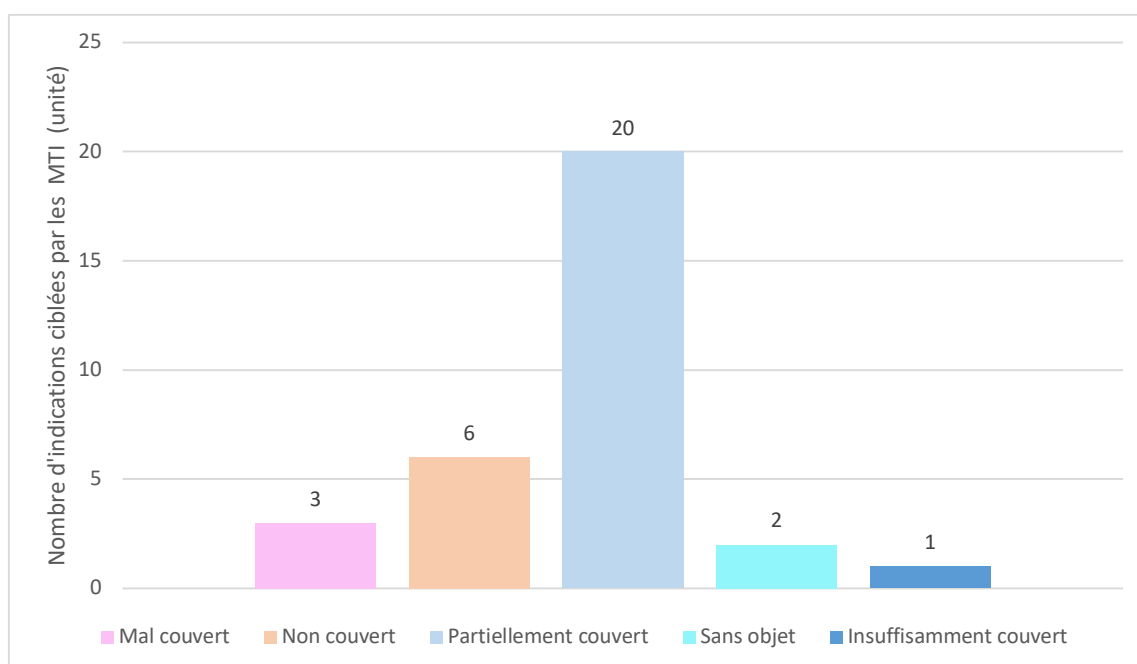


Figure 5 - Nombre d'évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI en fonction du besoin médical obtenu

Les MTI ciblent principalement des pathologies pour lesquelles les options thérapeutiques classiques sont limitées ou inefficaces. Cette situation conduit à l'identification de besoins médicaux non satisfaits pour les indications traitées par ces MTI.

L'analyse de la couverture des besoins médicaux montre que, parmi les indications des MTI, **vingt** présentent un **besoin thérapeutique partiellement couvert**.

Cela signifie qu'il existe un ou plusieurs comparateurs cliniquement pertinents pour ces MTI en question, mais que l'impact potentiels de ces derniers peut être apprécié par rapport aux comparateurs. Il existe donc des traitements disponibles, toutefois soit leur efficacité reste

limitée, ou ils ne parviennent pas à traiter tous les aspects de la pathologie. Par conséquent, les MTI apportent des solutions supplémentaires qui, sans forcément remplacer les traitements existants, contribuent à améliorer la prise en charge globale des patients.

En revanche, **six** des indications des MTI concernent des maladies pour lesquelles le **besoin thérapeutique reste totalement non couvert**. Cela signifie que ces médicaments n'ont pas de comparateur cliniquement pertinent. Ces pathologies n'ont donc pas de traitement efficace disponible. Les MTI offriraient ainsi la première option thérapeutique permettant d'envisager une amélioration de la condition des patients.

Trois indications sont classées comme ayant un **besoin thérapeutique mal couvert**. C'est l'ALOFISEL indiqué dans les fistules périanales dans maladie de Crohn. Cela indique que les traitements existants pour cette complication de maladie ne répondent pas de manière satisfaisante aux exigences de prise en charge, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance, ou de qualité de vie pour les patients concernés.

Enfin, **une** indication a été classée comme présentant un **besoin thérapeutique insuffisamment couvert**. Il s'agit de **SPHEROX**, indiqué dans les lésions cartilagineuses du genou. Dans ce cas, les options thérapeutiques existantes ne permettent pas de répondre de manière optimale aux attentes cliniques et présentent des limites en termes d'efficacité ou de durabilité des résultats.

A noter que **deux** évaluations ont été classées « **sans objet** ». Cette mention intervient lorsque la CT estime que le besoin médical n'est pas applicable dans le contexte de l'évaluation. C'est le médicament CHONDROCELECT indiqué dans les lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou qui s'est vu attribuer 2 besoins médicaux sans objet.

Ainsi, les MTI se positionnent non seulement comme des innovations technologiques, mais aussi comme des réponses cruciales à des besoins médicaux non satisfaits dans des domaines thérapeutiques spécifiques.

e. Répartition des niveaux de SMR attribués aux indications des MTI évalués par la HAS en France

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur les niveaux de SMR des 32 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI.

Pour rappel, le SMR évalue l'utilité intrinsèque d'un médicament en fonction de critères tels que la gravité de la pathologie traitée, l'efficacité du médicament, son intérêt en termes de santé publique et les alternatives disponibles.

Dans l'échantillon des MTI analysés, les résultats de la répartition des niveaux de SMR sont les suivants :

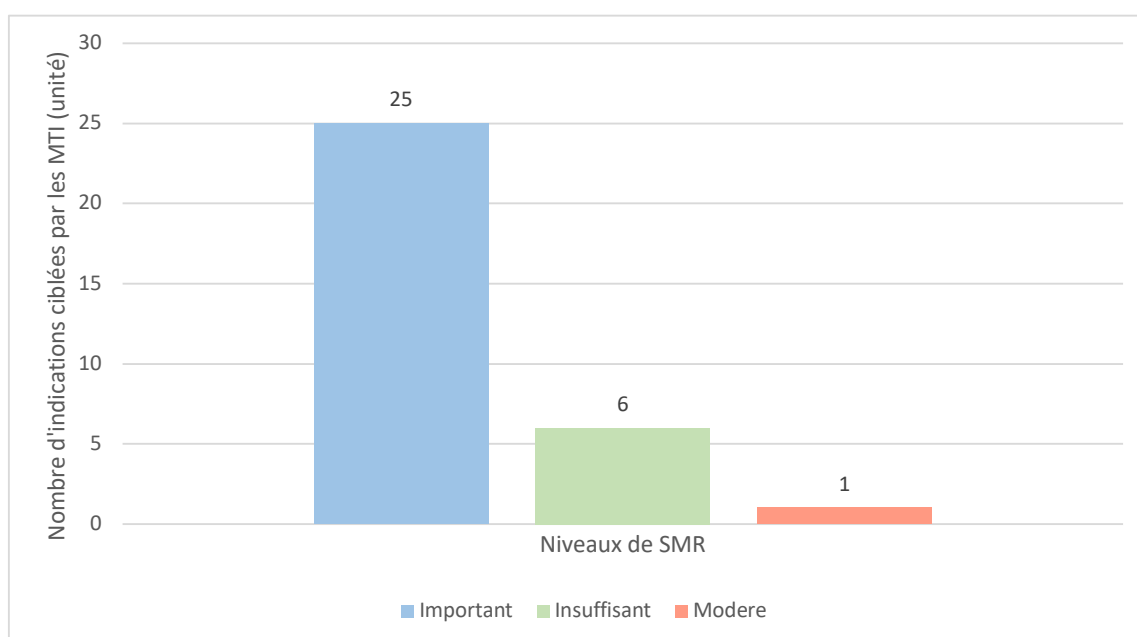


Figure 6 - Nombre d'évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI en fonction du niveau de SMR

Cette répartition montre que la majorité des MTI bénéficient d'un **SMR important**. En effet, vingt-cinq indications sur les trente-deux étudiées sont classées dans cette catégorie. Ceci reflète ainsi le potentiel de ces traitements à traiter des pathologies graves pour lesquelles les

besoins médicaux sont insuffisamment couverts. De plus, ce niveau de SMR a un impact positif direct sur l'accès au marché, car il permet aux MTI de bénéficier d'un taux de remboursement de 65% par l'Assurance Maladie, facilitant ainsi leur adoption clinique.

Exemples : KYMRIA et YESCARTA indiqués dans le lymphôme folliculaire ; ZYNTEGLO indiqué dans les β -thalassémie dépendant des transfusions.

Une indication a cependant obtenu un **SMR modéré**. Cette classification traduit le fait que, bien que le traitement apporte un bénéfice clinique reconnu pour cette pathologie grave et invalidante, certains critères, tels que le niveau de preuve clinique disponible ou la comparaison avec les alternatives existantes, ont conduit la HAS à considérer que le service rendu restait intermédiaire. Un SMR modéré permet un remboursement à hauteur de 30 %, ce qui garantit un accès au marché mais avec une valorisation plus limitée que pour les traitements bénéficiant d'un SMR important.

Exemple : CASGEVY, indiqué dans la drépanocytose sévère.

En revanche, six indications ciblées par les MTI ont obtenus un **SMR insuffisant**. Cette classification signifie que, d'après l'évaluation de la HAS, ces traitements n'offrent pas un bénéfice clinique suffisant pour justifier leur remboursement. Cela peut résulter de différents facteurs, tels qu'une efficacité insuffisamment démontrée, une faible différence par rapport aux traitements existants, ou un impact limité sur la prise en charge globale des patients. Les MTI classés comme tels, rencontrent des obstacles majeurs pour leur accès au marché. En effet, l'absence de remboursement réduit considérablement leur attractivité pour les professionnels de santé et pour les patients eux-mêmes.

Exemple : SPHEROX indiqué dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule chez l'adulte.

Le SMR est un facteur déterminant pour l'accès au marché des MTI, car il conditionne en grande partie le remboursement de ces médicaments en France.

Les MTI présentant un SMR important sont généralement mieux positionnés pour intégrer rapidement le marché, car cette évaluation positive de la HAS assure leur prise en charge par le système de santé, ce qui permet de faciliter leur accessibilité pour les patients. Dans le cas de pathologies graves, où les options de traitement sont limitées, un SMR important confirme la nécessité de ces traitements innovants, facilitant leur adoption et leur intégration dans les protocoles de soins.

À l'inverse, un SMR insuffisant représente un frein significatif pour les MTI concernés. En l'absence de remboursement, ces médicaments doivent soit être financés par les patients eux-mêmes, soit chercher des alternatives de financement, comme les programmes de prise en charge exceptionnels, ce qui peut limiter leur utilisation et restreindre leur potentiel à atteindre les patients qui en auraient besoin.

Ainsi, le SMR, en tant que critère clé d'évaluation, influence de manière décisive l'accès au marché des MTI, favorisant les médicaments ayant un impact clinique démontré et limitant l'entrée de ceux dont l'utilité reste à prouver.

Pour les MTI, il est essentiel de réussir à répondre aux critères stricts de la HAS en matière de bénéfice clinique afin d'assurer leur place dans le système de soins français.

f. Répartition des niveaux d'ASMR attribués aux indications des MTI évalués par la HAS en France

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur les niveaux d'ASMR des 32 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI.

Dans le cadre de l'évaluation des médicaments innovants et plus particulièrement des MTI l'ASMR constitue un critère essentiel pour l'accès au marché en France.

Pour rappel, ce classement vise à établir le degré d'innovation du médicament et de ce fait, son potentiel impact sur la prise en charge des patients.

Dans l'analyse réalisée, les MTI sont répartis selon les différents niveaux d'ASMR comme suit :

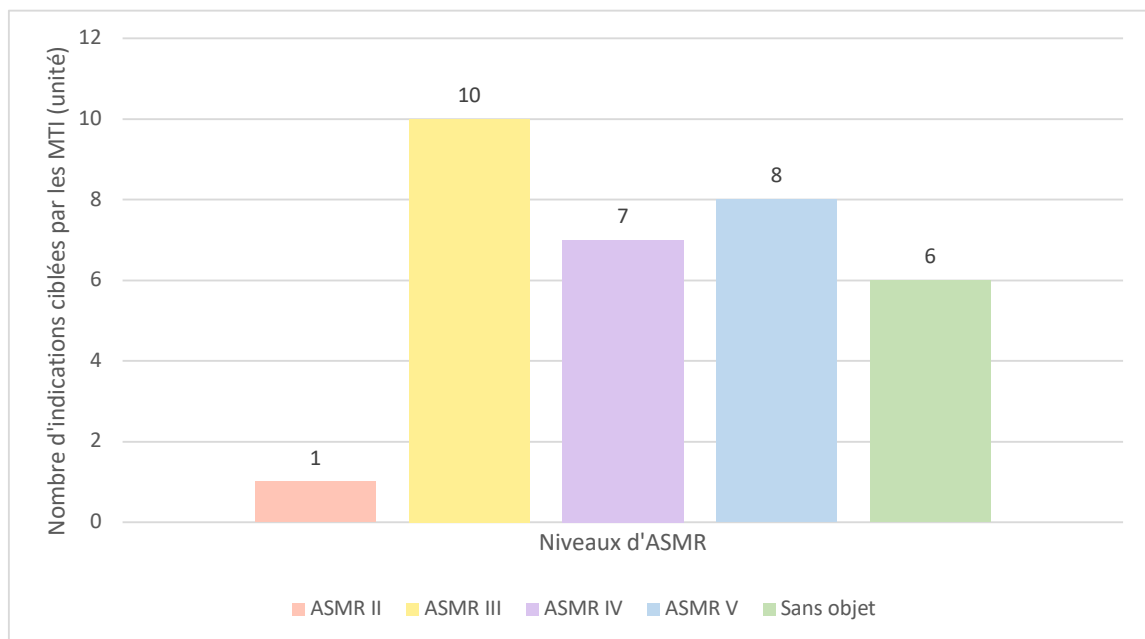


Figure 7 - Nombre d'évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI en fonction du niveau d'ASMR

Cette répartition illustre une tendance générale des MTI à se situer dans les niveaux d'ASMR III, IV et V, ce qui reflète une innovation modérée, mineure ou même absente pour certains d'entre eux.

Seul le médicament LUXTURNA, indiqué dans la dystrophie rétinienne a obtenu une **ASMR II**, ce qui indique qu'il apporte une amélioration importante comparé aux options thérapeutiques déjà existantes. Il est donc rare pour un MTI de démontrer des avancées thérapeutiques radicales et de répondre aux critères stricts de la HAS pour ce niveau d'évaluation.

La majorité des indications des MTI évalués ont obtenu un **niveau III d'ASMR**. En effet, dix indications sur les trente-deux évaluées présentent une ASMR de niveau III. Ces médicaments apportent donc des bénéfices significatifs dans leurs indications, ce qui justifie leur prise en charge et leur intégration dans l'arsenal thérapeutique, malgré le fait qu'ils apportent un progrès thérapeutique modéré face aux thérapies déjà existantes.

Exemples : TECARTUS indiqué dans le lymphome à cellule du manteau réfractaire ; KYMRIAH indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique.

Une amélioration mineure par rapport aux autres options thérapeutiques, caractérisée par une **ASMR de niveau IV** a été accordée à sept indications. Ces MTI peuvent être considérés comme des alternatives intéressantes dans certains cas, mais sans présenter des bénéfices thérapeutiques majeurs. Ce classement peut influencer les négociations de prix et de remboursement, le niveau ASMR IV étant moins valorisé que les niveaux I à III.

Exemples : ABECMA indiqué dans le myélome multiple ; HEMGENIX indiqué dans l'hémophilie B.

Dans les indications concernées par l'analyse, huit ont obtenu une **ASMR de niveau V**, correspondant à une absence de progrès thérapeutique. Ces MTI sont considérés comme n'apportant pas de valeur ajoutée clinique directe, mais peuvent être pris en charge pour des raisons de disponibilité ou de niche thérapeutique, notamment pour certains patients en échec de traitement. Ce statut limite souvent leur accès au marché et leur remboursement, du fait de la moindre innovation perçue.

Exemples : YESCARTA indiqué dans le lymphome folliculaire ; CARVYKTI indiqué dans le myélome multiple.

Enfin, six indications n'ont pas obtenu de caractérisation du niveau d'ASMR, ce dernier reste alors **sans objet**. Cette classification peut refléter des situations où le MTI est unique dans son domaine d'action, rendant difficile la comparaison directe avec les alternatives.

Exemple : GLYBERA indiqué dans le déficit familial en lipoprotéine lipase avec pancréatites pour qui il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, ce qui explique cette évaluation.

La distribution des niveaux d'ASMR pour les MTI met en évidence plusieurs défis propres à l'accès au marché de ces médicaments innovants.

D'une part, cette répartition reflète la difficulté d'évaluer ces traitements, pour lesquels il n'existe pas toujours de comparateurs cliniquement pertinents. D'autre part, l'attribution d'une ASMR IV ou V pourrait limiter la capacité des MTI à négocier des prix plus élevés, rendant leur commercialisation moins attractive pour les industriels.

De plus, l'attribution d'une ASMR V ou sans objet pour certains MTI peut poser des questions quant à leur place dans la stratégie thérapeutique nationale, puisque ces niveaux ne reflètent pas de manière directe une innovation thérapeutique, mais peuvent être indispensables pour répondre à des besoins spécifiques ou de niche, notamment en cas de maladies rares.

Les MTI, malgré leur potentiel, doivent encore surmonter des défis pour se distinguer en termes d'efficacité et de valeur ajoutée pour les patients.

Ces facteurs influencent directement leur accès au marché et leur intégration dans les protocoles de prise en charge.

g. Lien entre le besoin médical et l'ASMR

Méthode d'analyse :

Évaluation de l'existence ou non d'une corrélation entre le niveau de besoin médical identifié dans les 32 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI et le niveau d'ASMR attribué par la CT.

Chaque indication a été classée selon trois catégories de besoin médical :

- **Besoin non couvert**
- **Besoin mal couvert**
- **Besoin partiellement couvert**

Pour chacune, le niveau d'ASMR attribué par la HAS a été observé (de I à V, ou sans objet). Un **histogramme empilé** a été réalisé, représentant pour chaque niveau de besoin médical la répartition des niveaux d'ASMR obtenus :

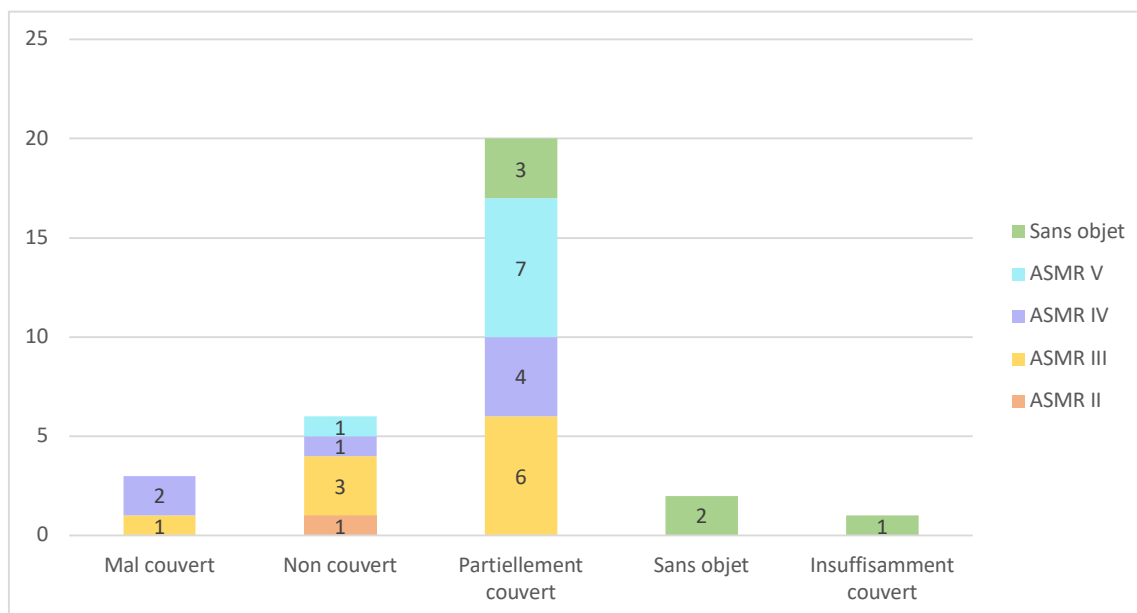


Figure 8 - Répartition des niveaux d'ASMR obtenus en fonction du niveau de besoin médical pour les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI

L'analyse graphique fait apparaître plusieurs tendances :

Les besoins non couverts (six cas) sont en majorité associés à des **ASMR plus favorables**, notamment :

- Une **ASMR II** (LUXTURNA)
- Trois **ASMR III** (LIBMELDY x2, UPSTAZA)
- Une **ASMR IV** (HOLOCLAR)
- Une **ASMR V** (EBVALLO)

Le besoin mal couvert est représenté par trois évaluations, ALOFISEL dans les fistules périanales dans la maladie de Crohn, KYMRIAH dans le lymphome diffus à grande cellule B et dans la leucémie aiguë lymphoblastique. Ces évaluations ont respectivement obtenu une ASMR IV, IV et III, ce qui suggère une reconnaissance de progrès, parfois modeste, mais néanmoins significatif compte tenu de la sévérité des pathologies et des limites des alternatives disponibles.

Les besoins partiellement couverts, en revanche, regroupent la majorité des indications (20/32) et sont caractérisés par une **forte dispersion des niveaux d'ASMR** :

- Six **ASMR III**
- Quatre **ASMR IV**
- Sept **ASMR V**
- 3 cas sans objet

Ce niveau de dispersion suggère que même dans un contexte de besoin médical partiellement couvert, l'évaluation de l'ASMR varie fortement selon la robustesse des données, la place dans la stratégie thérapeutique et l'impact clinique observé.

Le besoin médical insuffisamment couvert est illustré par SPHEROX. Dans ce cas, l'ASMR a été classée « sans objet », non pas en raison du besoin médical, mais parce que le SMR a été jugé insuffisant. En l'absence de remboursement, l'ASMR n'a donc pas pu être appréciée par la CT. Ce lien souligne qu'un SMR insuffisant conduit mécaniquement à un classement de l'ASMR « sans objet », indépendamment du besoin médical identifié.

De la même manière, CHONDROCELECT, indiqué dans les lésions localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou a obtenu une ASMR qualifiée de « sans objet » suite à un SMR jugé insuffisant, ce qui a conduit au refus du remboursement. Dans ce cas, le besoin médical n'a pas été traité par la CT et apparaît « sans objet »

Cette analyse indique ainsi qu'**un besoin médical non couvert augmente les chances d'obtenir un niveau d'ASMR plus favorable** (ASMR II ou III). Cela reflète la priorité donnée par la HAS aux innovations apportant une réponse là où **aucune alternative n'existe**.

En cas de **besoin mal couvert**, les évaluations tendent également à reconnaître une certaine valeur ajoutée (ASMR III ou IV), traduisant la prise en compte par la HAS des limites des traitements existants.

En revanche, lorsque **des traitements de référence existent** (besoin partiellement couvert), les MTI doivent démontrer **une supériorité nette**, ce qui est rarement observé. Cela explique la **fréquence des ASMR IV ou V** dans ces situations.

Cependant, le **besoin médical** n'est **pas le seul déterminant** : la qualité méthodologique des essais, la comparaison et le choix du comparateur, la nature des critères de jugement cliniques, la valeur ajoutée perçue par rapport aux alternatives, la pertinence clinique ou encore la qualité de vie, influencent fortement le niveau d'ASMR attribué.

L'analyse montre que **le niveau de besoin médical influence en partie l'évaluation de l'ASMR** : il favorise l'obtention d'ASMR plus favorables en cas de besoin non couvert, permet une reconnaissance partielle de valeur ajoutée en cas de besoin mal couvert et conduit à des résultats plus dispersés lorsque le besoin est partiellement couvert.

Toutefois, un SMR insuffisant constitue un cas à part : il bloque l'évaluation de l'ASMR et aboutit systématiquement à un classement « sans objet ».

h. Lien entre la population cible et le niveau d'ASMR

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur les 25 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI disposant à la fois d'un niveau d'ASMR attribué (hors « Sans objet ») et d'une estimation de population cible (patients potentiellement traités par an).

PRODUITS	INDICATIONS	ASMR	POPULATION CIBLE (PATIENTS)
LIBMELDY	Leucodystrophie métachromatique	ASMR III	3
LIBMELDY	Leucodystrophie métachromatique	ASMR III	3
UPSTAZA	Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique	ASMR III	6
KYMRIAH	Leucémie aiguë lymphoblastique	ASMR III	50
TECARTUS	Leucémie aiguë lymphoblastique B	ASMR V	60
ZYNTGLO	β-thalassémie dépendante des transfusions	ASMR III	75
LUXTURN	Dystrophie rétinienne héréditaire	ASMR II	80
HOLOCLAR	Déficiences en cellules souches limbiques	ASMR IV	80
ZOLGENSMA	Amyotrophie spinale 5q avec diagnostic de SMA type 1	ASMR III	130
ZOLGENSMA	Amyotrophie spinale 5q avec diagnostic de SMA type 2	ASMR V	130
CASGEVY	β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT)	ASMR IV	200
YESCARTA	Lymphome folliculaire	ASMR V	219
TECARTUS	Lymphome à cellules du manteau réfractaire	ASMR III	234
HEMGENIX	Hémophilie B	ASMR IV	300
KYMRIAH	Lymphome diffus à grandes cellules B	ASMR IV	480
YESCARTA	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	ASMR III	510
YESCARTA	Lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB)	ASMR III	510
YESCARTA	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)	ASMR III	510
ALOFISEL	Fistules périanales dans maladie de Crohn	ASMR IV	650
ROCTAVIAN	Hémophilie A	ASMR V	725
KYMRIAH	Lymphome folliculaire	ASMR V	730
ABECMA	Myélome multiple (en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs)	ASMR IV	740
CARVYKTI	Myélome multiple	ASMR V	740
CASGEVY	Drépanocytose sévère	ASMR V	1350
ABECMA	Myélome multiple (en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs)	ASMR IV	1600

Tableau 4 - Répartition des populations cibles en fonction des niveaux d'ASMR obtenus par les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 pour des demandes d'inscriptions, de nouvelles indications et d'extensions d'indication

L'analyse croisant la population cible des MTI et le niveau d'ASMR attribué met en évidence plusieurs tendances.

Tout d'abord, les médicaments destinés à des **maladies rares ou ultra-rares**, touchant un nombre très limité de patients, obtiennent généralement des **niveaux d'ASMR plus favorables**. C'est le cas par exemple de la leucodystrophie métachromatique traitée par LIBMELDY (population cible de 3 patients) ou du déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique avec UPSTAZA (6 patients), qui ont obtenu une ASMR III. De même, LUXTURNA, indiqué dans une dystrophie rétinienne héréditaire pour environ 80 patients, a bénéficié de la seule ASMR II de l'échantillon.

Cette tendance illustre la volonté de la HAS de reconnaître la valeur ajoutée des innovations dans les maladies ultra-rares, où les alternatives thérapeutiques sont quasi inexistantes.

À l'inverse, dans les indications présentant **des populations cibles plus larges**, l'évaluation se montre plus exigeante.

Les maladies rares à population intermédiaire, comptant quelques centaines de patients, obtiennent majoritairement des **ASMR IV ou V**. C'est le cas de CASGEVY dans la bêta-thalassémie dépendante des transfusions (200 patients, ASMR IV), d'HEMGENIX dans l'hémophilie B (300 patients, ASMR IV) ou encore de ROCTAVIAN dans l'hémophilie A (725 patients, ASMR V).

Ces résultats traduisent une reconnaissance d'amélioration du service médical rendu, mais de manière modeste, en raison de données cliniques jugées insuffisamment robustes ou d'un bénéfice comparatif limité.

Les indications en **oncologie**, qui concernent des **populations cibles encore plus importantes**, présentent une forte dispersion des résultats, allant de **l'ASMR III à l'ASMR V**.

Les exemples de YESCARTA dans différents sous-types de lymphomes (environ 510 patients, ASMR III) contrastent avec d'autres évaluations comme KYMRIAH dans le lymphome folliculaire (730 patients, ASMR V) ou ABECMA dans le myélome multiple (jusqu'à 1600 patients, ASMR IV).

Cette hétérogénéité reflète la diversité des situations cliniques et le niveau d'exigence accru de la HAS lorsque des comparateurs cliniquement pertinents existent déjà.

Le médicament ZOLGENSMA offre également un contraste intéressant. En effet, il a obtenu une ASMR III dans la SMA de type 1 (130 patients), mais seulement une ASMR V dans la SMA de type 2 pour une population équivalente.

Cette différence souligne que le niveau d'ASMR dépend non seulement de la taille de la population cible, mais aussi de la gravité de la pathologie, de l'impact clinique attendu et de la solidité des preuves apportées.

Enfin, les **indications avec les plus grandes populations cibles** présentent des **ASMR globalement modestes**.

CASGEVY dans la drépanocytose sévère (1 350 patients) a obtenu une ASMR V, tandis qu'ABECMA dans le myélome multiple (1 600 patients) n'a pas dépassé une ASMR IV.

Ces résultats confirment que plus la population concernée est importante, plus la HAS se montre exigeante, imposant des preuves cliniques solides et une démonstration claire de supériorité par rapport aux alternatives existantes.

Dans l'ensemble, cette analyse suggère **que la taille de la population cible influence le niveau d'ASMR attribué** : les maladies ultra-rares obtiennent souvent des ASMR plus favorables (II ou III), traduisant la **reconnaissance de l'innovation par la HAS**, tandis que **les maladies plus fréquentes et l'oncologie voient leurs ASMR concentrées autour des niveaux IV ou V**.

Plusieurs éléments peuvent expliquer cette tendance :

- **L'absence d'alternative thérapeutique** dans les maladies rares ou ultra-rares pourrait conduire la CT à accorder une ASMR plus favorable, même en présence de données limitées.
- À l'inverse, les MTI destinés à des **populations plus larges** font l'objet d'une **évaluation plus stricte**, notamment en raison de leur **impact budgétaire potentiel**.

Toutefois, **la population cible ne constitue pas un déterminant unique** et d'autres facteurs comme la robustesse des données, la gravité de la pathologie et la disponibilité de traitements de référence jouent un rôle essentiel dans la décision finale.

i. Le rôle des réévaluations dans l'accès au marché des MTI

Méthode d'analyse :

L'analyse porte sur les 12 réévaluations effectuées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France au sujet des MTI.

L'évaluation initiale par la CT permet de déterminer la place d'un médicament dans la stratégie thérapeutique au moment de son inscription, de l'examen d'une nouvelle indication ou d'une extension d'indication.

Cependant, l'évolution des connaissances cliniques et du contexte thérapeutique justifie la réalisation de réévaluations périodiques.

Ces dernières visent à actualiser les niveaux de SMR, d'ASMR, de besoin médical, de périmètre de remboursement, à la lumière de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, mais également en tenant compte de l'arrivée éventuelle de comparateurs sur le marché. Ils jouent donc un rôle essentiel dans la garantie d'un accès au marché proportionné au service réellement rendu par le traitement dans le temps.

Dans le cas des MTI, 12 réévaluations ont été effectuées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024, concernant des médicaments tels qu'ABECMA, KYMRIA, LUXTURN, TECARTUS, YESCARTA et ZOLGENSMA.

L'analyse met en évidence certains ajustements notables. Ainsi, pour **KYMRIA**, le besoin médical évalué dans ses différentes indications est passé de **mal couvert** lors de l'inscription initiale à **partiellement couvert** lors des réévaluations. Ce changement illustre l'impact de l'évolution du paysage thérapeutique : l'arrivée de nouvelles alternatives ou l'accumulation de données cliniques peut modifier la perception du besoin non satisfait, réduisant le caractère innovant du traitement par rapport à la situation initiale.

De même, le cas de **TECARTUS** illustre l'effet d'une réévaluation sur le niveau d'ASMR. Alors qu'il avait initialement obtenu une **ASMR III**, traduisant une amélioration modérée du service médical rendu, ce niveau a été révisé à **ASMR IV** lors de la réévaluation. Ce déclassement traduit une appréciation plus nuancée du progrès apporté, probablement en lien avec de nouvelles données ou une comparaison plus défavorable vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles.

Ces ajustements soulignent l'importance des réévaluations dans le cycle de vie des MTI. Si ces traitements bénéficient souvent d'évaluations initiales favorables du fait de leur caractère innovant et de l'absence d'alternatives, leur positionnement peut évoluer rapidement. L'arrivée de nouveaux traitements dans le même champ thérapeutique, la consolidation des données cliniques ou la révision des standards de prise en charge conduisent la HAS à reconsidérer leur valeur ajoutée et le niveau du besoin médical couvert.

En somme, l'analyse des réévaluations confirme que l'accès au marché des MTI n'est pas figé. Ces médicaments doivent maintenir leur pertinence clinique et leur place dans la stratégie thérapeutique au regard de données actualisées, dans un environnement en constante évolution.

j. Zoom sur les MTI ayant un statut de médicament orphelin

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur les 32 évaluations réalisées par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en France, concernant les inscriptions, nouvelles indications et extensions d'indication des MTI des 17 MTI ayant un statut de médicament orphelin.

Parmi les vingt MTI inclus dans cette analyse, une très large majorité bénéficie du statut de médicament orphelin. Seuls trois produits échappent à cette désignation : CASGEVY, indiqué dans la drépanocytose sévère et la β -thalassémie transfusion-dépendante, CHONDROCELECT, premier MTI évalué en France dans les lésions cartilagineuses et SPHEROX, destiné à la réparation du cartilage articulaire.

Cette observation illustre le lien étroit entre le développement des MTI et les maladies rares : leur champ d'application est quasi systématiquement associé à des pathologies touchant des populations de patients restreintes et insuffisamment couvertes par les thérapeutiques existantes.

Il est intéressant de noter que, parmi les six évaluations correspondant aux trois MTI non orphelins, quatre ont reçu une ASMR sans objet, une ASMR IV et une autre une ASMR V. Ces résultats traduisent une absence de progrès thérapeutique majeur selon la CT.

À l'inverse, les MTI orphelins présentent un profil plus favorable : une proportion importante d'indications a obtenu une ASMR III (dix indications), traduisant une amélioration jugée modérée mais significative. En parallèle, sept indications se sont vu attribuer une ASMR IV, huit une ASMR V et une seule a atteint le niveau ASMR II (LUXTURN).

Ces résultats montrent que, malgré des effectifs cliniques souvent restreints, une part non négligeable des MTI orphelins parvient à démontrer un progrès thérapeutique reconnu par la CT, notamment grâce à l'importance du besoin médical non couvert.

À l'inverse, les indications des MTI non orphelins correspondent à des besoins partiellement couverts dans trois cas, insuffisamment couverts dans un cas et à un besoin jugé sans objet dans deux cas, ce qui peut contribuer à expliquer leurs évaluations d'ASMR moins favorables.

STATUT	ASMR II	ASMR III	ASMR IV	ASMR V	ASMR Sans Objet
Médicament Orphelin	1	10	6	7	2
Médicament non Orphelin			1	1	4

Tableau 5 - Répartition des ASMR des MTIs évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 en fonction du statut orphelin ou non du médicament

Les MTI sont donc quasi exclusivement développés dans le cadre du statut orphelin, condition essentielle pour soutenir l'innovation dans des maladies rares à très faible population cible.

Ce statut n'influence pas directement l'évaluation clinique réalisée par la CT, mais il favorise l'émergence de produits qui, dans une proportion notable, parviennent à démontrer un progrès thérapeutique modéré (ASMR III).

k. Effets des Accès Précoces sur l'accès au marché des MTI

1. Cadre méthodologique : évaluation des délais d'accès au marché des MTI via les dispositifs d'Accès Précoce

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur les MTI évalués dans le cadre d'une demande d'accès précoce.

Pour rappel, l'**Accès Précoce** est un dispositif destiné à accélérer la disponibilité de certains médicaments innovants au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent, pour les patients souffrant de pathologies graves, rares, invalidante, pour lesquelles la mise en place du traitement ne peut pas être différé.

Ces dispositifs permettent l'utilisation de traitements avant ou juste après leur AMM, dans des conditions encadrées.

À noter que la HAS dispose d'un délai réglementaire de 90 jours à compter de la réception d'un dossier complet pour rendre sa décision relative à une demande d'avis d'accès précoce. Ce délai peut être suspendu si des informations complémentaires sont sollicitées auprès du demandeur.³³

L'analyse a porté sur les accès précoces post-AMM (AP2) et les accès précoces pré-AMM (AP1).

Dans cette analyse, 13 évaluations d'accès précoce ont été étudiées :

- **2 accès précoces pré-AMM (AP1)**
- **11 accès précoces post-AMM (AP2)**

Parmi les 11 médicaments évalués pour un accès précoce post-AMM, 9 ont obtenu ce statut, tandis que deux se sont vu refuser l'accès précoce et n'ont donc pas été inclus dans l'analyse.

La demande d'accès précoce pour **HEMGENIX**, indiqué dans l'hémophilie B, a été refusée en raison de la disponibilité de traitements alternatifs dans cette indication (notamment ALPROLIX [*eftrénonacog alfa*] et IDELVION [*albutrépénonacog alfa*]), permettant ainsi de différer la mise en place du traitement par HEMGENIX.

De même, la demande d'accès précoce pour **SPHEROX**, destiné à la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule chez l'adulte, a également été refusée. En effet, la mise en œuvre du traitement pouvait être différée et le médicament ne remplissait pas le critère de présomption d'innovation.

Pour ces neuf MTI, quatre critères ont été étudiés afin d'évaluer l'impact des AP2 :

- Le délai entre la validation administrative et l'obtention de l'accès précoce
- Le délai entre l'obtention de l'AMM et l'obtention de l'accès précoce
- Le délai entre l'accès précoce et le remboursement
- Le délai global entre l'AMM et le remboursement

Les quatre délais cités précédemment sont les suivants pour les neufs MTI étudiés :

NOM DU MEDICAMENT	INDICATION	DELAIS VALIDATION ADMINISTRATIVE – PUBLICATION DE L'AP (JOURS)	DELAIS AMM – AP (JOURS)	DELAIS AP – REMBOURSEMENT (JOURS)	DELAIS AMM – REMBOURSEMENT (JOURS)
AP2					
ABECMA	Myélome multiple	80	128	-8	120
ABECMA	Myélome multiple	77	106	13	119
CARVYKTI	Myélome multiple	20	29	153	182
EBVALLO	Maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur	87	167	6	173
KYMRIAH	Lymphome folliculaire	35	55	167	222
LIBMELDY	Leucodystrophie métachromatique	27	307	-182	125
TECARTUS	Leucémie aiguë lymphoblastique B	84	125	41	166
UPSTAZA	Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique	65	150	-8	142
YESCARTA	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB)		125	-1	124
Délais moyens		59	132	20	152
AP1					
YESCARTA	Lymphome diffus à grandes cellules B	83	NA	NA	NA
YESCARTA	Lymphome folliculaire	112	61	279	211
Délais moyens		97,5			

Tableau 6 - Analyse des MTI sous accès précoce évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024

Explication du NA : Le médicament YESCARTA indiqué dans le lymphome diffus à grandes cellules B (traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques), ne présente pas d'AMM ni d'avis de remboursement.

2. Le délai entre la validation administrative et l'obtention de l'Accès Précoce

Pour rappel, le délai réglementaire dont dispose la HAS pour rendre une décision d'accès précoce est fixé à 90 jours.

Pour les MTI sous AP évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024, la durée moyenne observée entre la validation administrative de l'AP et la publication par la CT est la suivante :

- **112 jours pour les AP1 (pré-AMM)**
- **59 jours pour les AP2 (post-AMM)**

Cette différence de durée reflète les spécificités des deux types d'accès précoce.

- Les **AP1**, destinés à des médicaments sans AMM, impliquent un processus plus complexe, car ils nécessitent une évaluation approfondie des données préliminaires de sécurité et d'efficacité. L'absence d'une autorisation réglementaire définitive entraîne des discussions plus détaillées entre les autorités compétentes et les laboratoires, ce qui contribue à allonger les délais. Ainsi, la moyenne observée de 112 jours pour les AP1 dépasse le délai réglementaire de 90 jours, ce qui met en évidence la complexité et la lourdeur de la procédure pour ce type d'accès.
- Les **AP2**, pour des médicaments ayant déjà une AMM, bénéficient d'un cadre plus établi, car les données cliniques disponibles ont déjà été validées par les instances européennes. Avec une moyenne de 59 jours, les AP2 se situent en deçà du délai réglementaire de 90 jours, traduisant une relative efficacité et une fluidité dans le processus d'évaluation.

À titre de comparaison, le délai moyen de traitement des premières évaluations d'accès précoce réalisées en 2024 était de 84 jours, ce qui situe nos résultats au-dessus pour les AP1 (112 jours) mais en dessous pour les AP2 (59 jours).³⁴

Concernant les AP2 :

- Le délai **le plus court** est de **20 jours**, observé pour **CARVYKTI**, indiqué dans le traitement du myélome multiple. Ce délai exemplifie une gestion rapide, probablement facilitée par des données bien établies et l'urgence clinique.
- Le délai **le plus long** est de **87 jours**, enregistré pour **EBVALLO**, indiqué dans la maladie lymphoproliférative post-transplantation EBV positive en rechute ou réfractaire après un traitement. Ce délai légèrement supérieur à la moyenne reflète probablement une complexité accrue dans l'évaluation ou des ajustements nécessaires pour finaliser l'AP.

Ces résultats montrent une relative homogénéité dans les délais pour les AP2, suggérant une mise en œuvre efficace de ce premier maillon de l'AP

3. Délai entre l'obtention de l'AMM et l'obtention de l'Accès Précoce

Pour les MTI sous AP2 évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024, le délai moyen entre l'obtention de leur AMM et de l'AP est de 132 jours. On observe cependant des écarts selon les médicaments :

- Le délai **le plus court** est de **29 jours**, observé pour **CARVYKTI**, encore une fois en tête pour sa rapidité dans le processus.
- Le délai **le plus long** est de **307 jours**, enregistré pour **LIBMELDY**, indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique B. Ce retard peut s'expliquer par des discussions prolongées ou des exigences réglementaires spécifiques pour ce produit.

Ces variations montrent que, bien que l'AP puisse réduire le délai global d'accès au marché, la phase entre l'AMM et l'AP reste dépendante de la qualité des données cliniques, de l'urgence perçue et des particularités administratives.

4. Délai entre l'Accès Précoce et le Remboursement

Pour les MTI sous AP évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024, le délai moyen entre l'obtention de l'AP et le remboursement est de **46 jours**, avec des cas notables :

- Le délai **le plus court** concerne un remboursement accordé **182 jours avant l'AP**, pour **LIBMELDY**, indiqué dans la leucodystrophie métachromatique. Ce cas particulier montre que le remboursement peut parfois être anticipé par rapport à la publication officielle de l'AP.
- Pour un médicament ayant obtenu le remboursement **après** l'AP, le délai **le plus court** est de **6 jours**, enregistré pour **EBVALLO**.
- Les délais **les plus long** sont de **279 jours** enregistré pour l'AP1 de **YESCARTA**, indiqué dans le lymphome diffus à grandes cellules B et **167 jours** pour l'AP2 de **KYMRIAH** dans le lymphome folliculaire. Dans le cas de YESCARTA, ce délai particulièrement étendu s'explique par le fait qu'il s'agissait d'un AP1, c'est-à-dire accordé avant l'AMM et donc naturellement plus éloigné du processus classique de remboursement

À titre de comparaison, la HAS rapporte que l'ensemble des médicaments disponibles en accès précoce entre le 1er juillet 2021 et le 30 juin 2024 l'ont été en moyenne pendant 13 mois (soit environ 407 jours) avant leur inscription au remboursement dans le cadre du droit commun.³⁵

Ainsi, si les MTI présentent un délai moyen relativement court (46 jours) entre l'AMM et l'AP, l'ensemble des médicaments évalués par la HAS bénéficient d'une période d'accès précoce beaucoup plus longue (407 jours) avant leur inscription au remboursement.

Cette différence souligne que les MTI, en raison de leur profil innovant et de leur complexité, suivent une dynamique particulière d'accès au marché, distincte de la tendance générale observée pour les autres classes thérapeutiques.

5. Délai Global entre l'AMM et le Remboursement

Pour les MTI sous AP évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024, le délai moyen entre l'AMM et le remboursement est de **152 jours pour les AP2** avec une certaine amplitude selon les médicaments :

- Le délai **le plus court** est de **119 jours**, observé pour **ABECMA**, indiqué dans le traitement du myélome multiple.
- Le délai **le plus long** est de **222 jours**, encore une fois pour **KYMRIAH**, dans le lymphome folliculaire.

Ce délai est de **211 jours** pour **YESCARTA** dans le lymphome folliculaire, seule indication ayant une date de remboursement après un AP1.

L'Union européenne a fixé le délai de référence pour la mise sur le marché d'un médicament depuis son AMM à 180 jours.³⁶

Ces résultats mettent en évidence une relative efficacité du processus d'accès au remboursement pour les MTI sous AP, avec un délai moyen (152 jours pour les AP2) inférieur au seuil réglementaire européen de 180 jours. Toutefois, l'hétérogénéité observée entre les produits souligne que ce délai reste fortement dépendant de la complexité des dossiers et du contexte thérapeutique. Ainsi, le cas d'ABECMA illustre une intégration fluide, probablement facilitée par la reconnaissance du besoin médical élevé et par des échanges précoces entre les différentes instances.

À l'inverse, les délais plus longs observés pour KYMRIAH et YESCARTA suggèrent que certaines indications peuvent être associées à des négociations plus complexes, rallongeant le temps nécessaire à l'obtention d'un remboursement effectif.

Par ailleurs, la différence entre les produits évalués en AP2 et ceux relevant d'un AP1 interroge sur l'impact du niveau d'AP sur la fluidité du parcours : si l'AP2 semble globalement associé à une accélération, les cas observés en AP1, bien que minoritaires, révèlent une tendance inverse, avec des délais supérieurs à la référence européenne.

Cette observation suggère que la nature de l'AP, combinée aux enjeux médico-économiques et à la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, joue un rôle structurant dans le calendrier d'accès.

L'analyse des délais d'accès au marché des MTI via les dispositifs d'Accès Précoce met en évidence une dynamique contrastée : si les AP2 bénéficient d'une mise en œuvre relativement fluide et efficace, les AP1 apparaissent plus complexes et chronophages, dépassant le délai réglementaire fixé.

Cette dualité reflète la spécificité des données disponibles et du contexte réglementaire dans lequel s'inscrivent ces médicaments.

Globalement, le statut de MTI combiné à l'accès précoce contribue néanmoins à accélérer la transition vers le remboursement, comparativement aux tendances observées pour l'ensemble des médicaments, confirmant le rôle stratégique de ce dispositif dans le développement et l'intégration rapide des innovations thérapeutiques.

6. Rôle de l'Accès Précoce dans l'obtention du remboursement

Méthode d'analyse :

L'analyse repose sur 13 cas de Médicaments de Thérapie Innovante ayant fait l'objet d'une demande d'accès précoce et dont pour certains médicaments et indications les évaluations par la CT (SMR/ASMR) et les décisions de remboursement ont été étudiées.

PRODUIT	INDICATION	AP	RESULTATS AP	SMR	ASMR	REMBOURSEMENT	DELTA AP-REMB
ABECMA	Myélome multiple	AP2	Autorisé	Important	IV	Oui	-8
ABECMA	Myélome multiple	AP2	Autorisé	Important	V	Oui	13
CARVYKTI	Myélome multiple	AP2	Autorisé	Important	V	Oui	153
EBVALLO	Maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur	AP2	Autorisé	Important	V	Oui	6
HEMGENIX	Hémophilie B	AP2	Refusé	Important	IV	Oui	
KYMRIAH	Lymphome folliculaire	AP2	Autorisé	Important	V	Oui	167
LIBMELDY	Leucodystrophie métachromatique	AP2	Autorisé	Important	III	Oui	-182
SPHEROX	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule adulte	AP2	Refusé	Insuffisant	NA	Non	
TECARTUS	Leucémie aiguë lymphoblastique B	AP2	Autorisé	Important	V	Oui	41
UPSTAZA	Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique	AP2	Autorisé	Important	III	Oui	-8
YESCARTA	Lymphome folliculaire	AP1	Autorisé	Important	V	Oui	279
YESCARTA	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB)	AP2	Autorisé	Important	III	Oui	-1
YESCARTA	Lymphome diffus à grandes cellules B	AP1	Autorisé	Pas évalué	Pas évalué	Non	NA

Tableau 7 – Analyse des 13 MTI ayant fait l'objet d'une demande d'AP parmi les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2025

L'analyse des produits ayant obtenu un accès précoce révèle que ce dispositif constitue un levier déterminant dans l'accélération de l'accès au remboursement.

Toutefois, le cas d'HEMGENIX dans l'hémophilie B illustre les limites du dispositif. Malgré un SMR jugé important et une ASMR IV, la HAS a refusé la demande d'AP2. Si la pathologie répond pleinement aux critères de gravité (maladie rare, sévère et invalidante) et si le médicament est présumé innovant, deux critères bloquants expliquent ce refus : l'existence de traitements appropriés dans l'indication et la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement sans risque majeur. Ce cas souligne que l'obtention d'un SMR élevé et d'une ASMR positive ne garantit pas l'octroi d'un accès précoce, celui-ci étant strictement réservé aux situations de besoin thérapeutique urgent et sans alternative pertinente.

Sur les **13 cas d'accès précoce sollicités** dans l'échantillon étudié, **11 ont été autorisés** (soit un taux d'acceptation de 85 %) et **10 d'entre eux** ont abouti à une inscription sur la liste des spécialités remboursables.

Parmi ces 10 cas remboursés, le **délai moyen entre l'octroi de l'accès précoce et la date de remboursement** est de **46 jours**. Ce délai, nettement inférieur à celui observé dans le cadre des procédures classiques post-AMM (qui peuvent s'étendre à plusieurs mois), confirme l'impact de l'AP en tant qu'**outil d'accélération administrative**. Il permet de réduire la période d'attente entre la mise à disposition anticipée du médicament et sa prise en charge par l'assurance maladie.

Certains produits, comme **LIBMELDY (-183 jours)** ou **UPSTAZA (-8 jours)**, affichent des délais négatifs, traduisant une situation où la décision de remboursement est intervenue pendant ou immédiatement après la période d'accès précoce.

À l'inverse, des produits comme **YESCARTA (indication folliculaire, +279 jours)** présentent un écart plus important, qui peut refléter des complexités dans la négociation.

Cette variabilité traduit la souplesse du dispositif, qui **permet une articulation progressive entre mise à disposition temporaire et droit commun**, sans forcément figer un calendrier uniforme. Elle montre aussi que, bien que l'AP n'élimine pas totalement les délais, il crée une **continuité dans la chaîne d'accès au marché**, là où les délais classiques sont marqués par des ruptures de temporalité.

En résumé, l'accès précoce favorise une **mise en œuvre anticipée du remboursement**, avec une moyenne de **46 jours entre l'AP et l'inscription** sur la liste des spécialités remboursables, contre un délai moyen nettement plus long pour les produits n'ayant pas eu recours à ce dispositif. Il s'impose donc comme un **instrument de fluidification des parcours réglementaires**, au service des MTI ciblant des besoins médicaux urgents.

7. Lien entre accès précoce, SMR et ASMR

L'analyse des niveaux de **SMR** et d'**ASMR** attribués aux produits ayant bénéficié d'un accès précoce apporte un éclairage complémentaire.

Tous les produits remboursés à l'issue d'un AP ont obtenu un **SMR "Important"**, ce qui reflète leur positionnement sur des aires thérapeutiques graves, souvent sans alternative thérapeutique satisfaisante.

En revanche, les niveaux d'**ASMR** restent contrastés :

- **3 produits** ont obtenu une **ASMR III** (UPSTAZA, LIBMELDY, YESCARTA dans une première indication), correspondant à une amélioration modérée du service rendu,
- **1 produit** une **ASMR IV** (ABECMA)
- **6 produits** une **ASMR V** (CARYKTI, KYMRIA, TECARTUS, EBVALLO, ABECMA pour une seconde indication, YESCARTA dans une deuxième indication),
- **1 produit** (YESCARTA, dans une troisième indication, le lymphome diffus à grandes cellules B) n'a pas encore reçu de niveau d'**ASMR** publié à la date d'analyse.

Cette répartition montre que si l'accès précoce est souvent accordé pour des produits jugés prioritaires sur le plan clinique, il **n'entraîne pas systématiquement une reconnaissance forte du progrès thérapeutique**. En d'autres termes, l'AP n'est **pas un prédicteur fiable d'une ASMR élevée** : la majorité des produits se situent sur des niveaux ASMR IV ou V, indiquant une amélioration faible ou inexistante par rapport aux comparateurs disponibles.

Ainsi, l'AP constitue avant tout **un outil d'accélération de l'accès administratif et financier**, sans garantir une valorisation renforcée lors de l'évaluation médico-clinique menée par la HAS. Ce constat invite à dissocier clairement la logique de **besoin médical pressant**, qui motive l'octroi d'un AP, de celle de **valeur thérapeutique ajoutée**, propre à l'évaluation de l'**ASMR**.

1. L'évaluation médico-économique des MTI

1. Contexte et cadre réglementaire

Pour rappel, l'évaluation médico-économique en France, assurée par la CEESP, vise à déterminer si le prix revendiqué pour un médicament est justifié au regard de son efficacité, mesurée principalement par le ratio différentiel de coût par QALY (RDCR/QALY). Cette évaluation devient obligatoire lorsque l'ASMR revendiquée est de niveau I à III, ou si l'impact budgétaire estimé dépasse 20 millions d'euros dès la deuxième année de commercialisation.

Dans le cas des MTI, dont le coût unitaire est souvent très élevé, cette évaluation constitue un outil majeur pour orienter la négociation tarifaire avec le CEPS.

Toutefois, sa réalisation et sa qualité dépendent fortement de la robustesse des données cliniques et économiques fournies par les laboratoires.

2. Des évaluations médico-économiques limitées dans leur portée

Sur les 27 indications de MTI recensées dans le cadre de cette étude, 18 ont fait l'objet d'une évaluation médico-économique par la CEESP.

Cependant, toutes ne sont pas exploitables. On peut les répartir en trois catégories :

- 3 évaluations entièrement exploitables (ABECMA, KYMPRIAH dans le lymphome folliculaire, YESCARTA dans le LDGCB/LHGCB) présentent un RDCR chiffré et un impact budgétaire estimé, même si ces derniers peuvent être sujets à réserve.
- 6 évaluations partiellement exploitables proposent soit un RDCR calculé, soit une estimation budgétaire, mais pas les deux.
- 9 évaluations sont non exploitables, faute de méthodologie valide, de données cliniques suffisantes, ou du fait de réserves majeures émises par la CEESP.

Ainsi, la majorité des évaluations médico-économiques de MTI (15 sur 18) ne permettent pas une analyse complète du rapport coût-efficacité, ce qui constitue une limite forte à la comparabilité inter produits et à la lisibilité de l'efficacité économique de ces innovations.

3. RDCR : des valeurs très hétérogènes, souvent élevées

NOM DU PRODUIT	INDICATION	ASMR	ETAT DE L'EVALUATION MEDICO-ECO	RDCR PAR QALY GAGNE
ABECMA	Myélome multiple	ASMR IV	Entièrement exploitable	379 317 €
CASGEVY	Drépanocytose sévère	ASMR V	Entièrement exploitable	175 918 €
KYMRIAH	Lymphome Folliculaire	ASMR IV	Entièrement exploitable	295 406 €
YESCARTA	Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)	ASMR III	Partiellement exploitable	114 509 €
YESCARTA	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB)	ASMR III	Partiellement exploitable	108 833 €
ZOLGENSMA	Amyotrophie spinale	ASMR III	Partiellement exploitable	200 000€ - 1,5 millions€
ZYNTEGLO	β-thalassémie dépendante des transfusions	ASMR III	Partiellement exploitable	351 511 €

Tableau 8 – Analyse des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 présentant un RDCR calculé au sein de leur évaluation médico-économique

Ces chiffres montrent que, **même pour des produits à ASMR III**, les RDCR sont souvent bien supérieurs aux seuils moyens (souvent situés entre **50 000 € et 100 000 €** en France selon les cas).

Cela pose la question de la **viabilité économique** de ces MTI dans la durée.

4. Impact budgétaire : des effets massifs sur la dépense publique

L'impact budgétaire, quand il est chiffré, est fréquemment **majeur**.

NOM DU PRODUIT	INDICATION	POPULATION CIBLE	ASMR	ETAT DE L'EVALUATION MEDICO-ECO	IMPACT BUDGETAIRE
ABECMA	Myélome multiple	691-724 patients	ASMR IV	Entièrement exploitable	93% sur 3 ans
CARVYKTI	Myélome multiple	740 patients max par an	ASMR V	Non exploitable	8,6%%
CASGEVY	β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT)	261 patients par an	ASMR IV	Entièrement exploitable	292%
CASGEVY	Drépanocytose sévère	1660-2494 patients par an	ASMR V	Entièrement exploitable	123% sur 3 ans
HEMGENIX	Hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX	300 patients par an	ASMR IV	Partiellement exploitable	63% sur 5 ans
KYMRIAH	Lymphome Folliculaire	438 nouveaux patients par an	ASMR IV	Entièrement exploitable	50%
LIBMELDY	Leucodystrophie métachromatique chez l'enfant	3 patients par an	ASMR III	Partiellement exploitable	2510%

Tableau 9 - Analyse des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 présentant une estimation de l'impact budgétaire calculée au sein de leur évaluation médico-économique

Cependant, de nombreux dossiers (EBVALLO, HOLOCLAR, ROCTAVIAN, etc.) ont vu leur **analyse jugée “non robuste” par la CEESP**, en raison d'une mauvaise définition de la population cible, de la durabilité incertaine du traitement ou de l'imprécision des coûts comparateurs.

Cela renforce la difficulté d'anticipation des dépenses réelles et donc la complexité de la régulation économique des MTI.

5. Analyse critique et enseignements

L'analyse de ces évaluations médico-économiques montre que, **malgré leur coût élevé et leur caractère innovant**, les MTI souffrent d'un **déficit structurel de données économiques robustes**.

Ce déficit est lié :

- À des données cliniques encore immatures au moment du dépôt,
- À l'absence de comparateurs directs dans les essais.

Ainsi, sur les 18 évaluations réalisées par la CEESP, seules 3 sont considérées comme entièrement exploitables.

En conséquence, ces limites méthodologiques fragilisent la place de l'évaluation économique dans la décision publique. Pour autant, elle conserve tout son intérêt comme outils de soutien à la négociation de prix avec le CEPS. Elle contribue à objectiver les discussions, en mettant en perspective le coût des MTI avec le bénéfice attendu pour les patients et le système de santé.

m. Analyse du prix des MTI publié au JO

1. Données utilisées

Méthode de l'analyse :

Analyse des 5 MTI ayant obtenu un avis de prix publié au Journal Officiel.

Prise en compte du premier prix publié pour la première indication par médicament ayant obtenu une publication de prix au Journal Officiel (JO).

PRODUIT	INDICATION	ASMR	PRIX	DATE DE L'AMM	DATE DE L'AVIS CT	DATE DE PUBLICATION DU PRIX AU JO
ALOFISEL	Fistules périanales dans maladie de Crohn	ASMR IV	51 300 €	23/03/2018	06/02/2019	04/11/2020
KYMRIAH	LDGCB Leucémie aiguë lymphoblastique	ASMR IV	297 666 €	23/08/2018	12/12/2018	26/12/2019
LUXTURNA	Dystrophie rétinienne héréditaire	ASMR II	290 000 €	22/11/2018	03/04/2019	06/08/2021
TECARTUS	Lymphome à cellules du manteau réfractaire	ASMR III	360 000 €	14/12/2020	21/04/2021	10/08/2022
YESCARTA	LDGCB LMPGCB	ASMR III	327 000 €	23/08/2018	05/12/2018	13/07/2019

Tableau 10 - Données utilisées dans l'analyse des prix des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024

2. Prix moyen selon les niveaux d'ASMR

L'analyse des prix moyens par niveau d'ASMR met en lumière une tendance générale à la hausse des prix en fonction du niveau d'ASMR reconnu par la HAS.

Cependant, certains écarts viennent nuancer cette tendance.

ASMR	PRODUITS CONCERNES	PRIX MOYEN
ASMR II	LUXTURNA	290 000 €
ASMR III	TECARTUS, YESCARTA	343 500 €
ASMR IV	ALOFISEL, KYMRIAH	174 483 €

Tableau 11 - Prix moyens des MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024 selon les niveaux d'ASMR

On observe ainsi que les médicaments ayant obtenu une ASMR III affichent, en moyenne, les prix les plus élevés (343 500 €).

À titre de comparaison, LUXTURNA, seul médicament classé ASMR II dans cet échantillon, présente un prix légèrement inférieur (290 000 €).

En revanche, ALOFISEL et KYMRIAH, tous deux classés ASMR IV, présentent des niveaux de prix très contrastés : 51 300 € pour ALOFISEL contre près de 300 000 € pour KYMRIAH. Ces écarts soulignent que l'ASMR n'est pas un indicateur suffisant à lui seul pour prédire le niveau de prix d'un MTI, d'autres facteurs devant être pris en compte.

3. Délais d'accès et complexité des négociations

PRODUIT	DATE AMM	DATE AVIS CT	DATE JO	DUREE CT → JO PRIX (j)
LUXTURNA	22/11/2018	03/04/2019	06/08/2021	856
ALOFISEL	23/03/2018	06/02/2019	26/12/2024	637
TECARTUS	14/12/2020	21/04/2021	10/08/2022	476
KYMRIAH	23/08/2018	12/12/2018	26/12/2019	379
YESCARTA	14/12/2020	21/04/2021	10/08/2022	220

Tableau 12 - Comparaison des délais d'évaluation par la CT et de publication du prix au JO pour les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024

L'examen des délais entre l'avis de la CT et la publication du prix au Journal Officiel constitue un indicateur pertinent de la complexité des négociations tarifaires. Ces délais varient considérablement d'un produit à l'autre, sans lien systématique avec le niveau d'ASMR ni avec le prix final obtenu.

Dans l'échantillon analysé, **LUXTURNA** se distingue par une durée particulièrement longue (856 jours), bien supérieure à la moyenne nationale estimée à **303 jours** selon le LEEM³⁷.

À l'inverse, **YESCARTA** a obtenu une publication rapide de son prix (220 jours), en-dessous de cette moyenne.

ALOFISEL, **TECARTUS** et **KYMRIAH** présentent des durées intermédiaires mais restent également au-dessus du seuil moyen national, avec des délais respectifs de 637, 476 et 379 jours.

Ces écarts illustrent la diversité des dynamiques de négociation.

Cette variabilité, parfois importante, montre que l'accès effectif au marché ne dépend pas uniquement de la valeur clinique perçue, mais également de considérations économiques et stratégiques propres à chaque médicament.

4. Délais entre l'AMM et la publication du prix

PRODUIT	DATE AMM	DATE AVIS CT	DATE JO	DUREE AMM → JO PRIX (j)
LUXTURNA	22/11/2018	03/04/2019	06/08/2021	988
ALOFISEL	23/03/2018	06/02/2019	26/12/2024	957
TECARTUS	14/12/2020	21/04/2021	10/08/2022	604
KYMRIAH	23/08/2018	12/12/2018	26/12/2019	490
YESCARTA	14/12/2020	21/04/2021	10/08/2022	324

Tableau 13 - Comparaison des délais d'obtention de l'AMM et de publication du prix au JO pour les MTI évalués par la CT entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024

Le délai séparant l'**Autorisation de Mise sur le Marché** de la **publication du prix au Journal Officiel** comprend le temps nécessaire à l'évaluation par la CT ainsi que la phase de négociation tarifaire avec le Comité économique des produits de santé.

Dans l'échantillon étudié, les durées vont de **324 jours pour YESCARTA** à **988 jours pour LUXTURNA**, soit près de **trois ans** pour ce dernier. En comparaison, la **moyenne nationale observée est de 563 jours** selon les données publiées par le LEEM^{xxx}, ce qui signifie que **seul YESCARTA présente un délai inférieur à la moyenne**, les quatre autres médicaments étudiés étant au-delà de ce seuil.

Un accès plus rapide, comme celui observé pour YESCARTA (**324 jours**) et KYMRIAH (**490 jours**), peut traduire un alignement rapide entre les autorités de santé et l'industriel, souvent facilité par un besoin thérapeutique fort ou un consensus sur la valeur ajoutée du produit.

À l'inverse, des délais prolongés (ALOFISEL : **957 jours**, LUXTURNA : **988 jours**) révèlent des négociations complexes, pouvant porter sur le positionnement du médicament dans la stratégie de prise en charge, son coût, ou la portée de la population cible.

Ces délais, bien qu'administratifs, ont un impact direct sur l'accès des patients à l'innovation et constituent donc un enjeu central des politiques d'accès au marché.

L'analyse des données relatives aux niveaux d'ASMR, aux prix obtenus et aux délais de publication au JO montre que le prix d'un MTI ne résulte pas uniquement de sa valeur thérapeutique évaluée par la HAS. Si une certaine corrélation existe entre un niveau d'ASMR plus favorable et un prix plus élevé, de nombreux cas illustrent des divergences importantes, notamment entre produits classés au même niveau d'ASMR.

Par ailleurs, les délais d'accès, qu'ils soient mesurés entre l'avis de la CT et la publication au JO, ou entre l'AMM et le JO, varient fortement d'un médicament à l'autre. Cette hétérogénéité reflète la complexité des négociations entre les industriels et le CEPS.

Ces éléments confirment que le prix constitue un levier stratégique central dans l'accès au marché des MTI, à la croisée des dimensions cliniques, économiques et politiques. Sa fixation ne répond pas à une logique linéaire, mais à une construction multi-critères, où le degré d'innovation thérapeutique n'est qu'un des paramètres parmi d'autres.

CONCLUSION

Les MTI représentent une évolution majeure sur les plans médical et organisationnel dans le paysage pharmaceutique. Ce travail a mis en évidence les spécificités de ces traitements, souvent administrés en une seule fois, destinés à des maladies rares ou sévères et les défis qu'ils posent en matière d'accès au marché.

En France, l'évaluation des MTI par la CT constitue un filtre déterminant : elle conditionne leur remboursement et, in fine, leur disponibilité pour les patients. L'analyse menée sur les 67 avis émis entre 2010 et 2024, portant sur 20 MTI, a permis d'examiner les modalités concrètes de leur accès au marché français, en identifiant les principaux déterminants : besoin médical, population cible, dispositifs d'accès dérogatoire, niveaux de SMR et d'ASMR, ainsi que les délais entre AMM, avis CT et publication du prix au Journal Officiel.

Cette étude met en évidence un paradoxe : bien que les MTI ciblent majoritairement des besoins non ou mal couverts et bénéficient de niveaux de SMR élevés, leur ASMR est fréquemment jugée modeste (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V). Ce décalage illustre la rigueur méthodologique de la HAS, qui exige des preuves solides et comparatives, parfois difficiles à produire dans le contexte de maladies rares.

Comparativement aux médicaments en général, les MTI apparaissent comme une catégorie singulière. En 2024, la CT a rendu 75 avis sur de nouveaux médicaments, dont seulement 16 % ont obtenu une ASMR comprise entre I et III. À titre de comparaison, près de 38 % des indications de MTI étudiées dans ce travail ont bénéficié d'une ASMR III ou supérieure. Les MTI sont donc proportionnellement plus souvent reconnus comme apportant une amélioration thérapeutique, reflet de leur positionnement dans des situations d'impasse ou de forte gravité. Toutefois, cette reconnaissance s'accompagne d'incertitudes cliniques persistantes, liées à la rareté des données et à l'absence fréquente de comparateurs directs.

Sur le plan quantitatif, les MTI demeurent une réalité marginale : seuls 67 avis sur plus de 3 000 rendus par la CT entre 2010 et 2024 concernaient cette catégorie, soit environ 2 %. Malgré leur poids limité en nombre, leur impact est majeur, tant par leur retentissement médiatique que par les enjeux économiques qu'ils soulèvent.

Face à ces défis, les pouvoirs publics ont progressivement adapté les dispositifs de financement et d'accès. Le PLFSS 2023 a notamment instauré un mode de financement spécifique aux MTI, reposant sur un forfait fixe payé par l'hôpital qui limite l'avance financière supportée par l'établissement, complété par une part variable négociée avec le CEPS et financée par l'Assurance maladie selon le principe du « voir pour payer ». Cette part variable, conditionnée à l'efficacité réelle observée chez les patients, peut donner lieu à des paiements échelonnés, ajustés ou même à des remboursements en cas d'échec thérapeutique. Ce mécanisme illustre la volonté des pouvoirs publics de partager le risque entre industriels et collectivité, tout en garantissant aux patients l'accès à des traitements innovants.³⁸

Enfin, cette thèse a également mis en évidence le rôle structurant des dispositifs d'accès dérogatoire, en particulier l'accès précoce. Celui-ci a permis d'accélérer la mise à disposition de ces traitements pour des patients en impasse thérapeutique. Les données montrent un délai moyen réduit à 173 jours entre l'AMM et le remboursement pour les MTI bénéficiant d'un accès précoce (AP2), contre une moyenne nationale de 260 jours rapportée par le Leem³⁷. Cet écart témoigne de l'efficacité de ces dispositifs pour améliorer concrètement la rapidité d'accès, tout en maintenant les exigences d'évaluation.

Au niveau européen, les MTI sont parmi les premières classes concernées par la mise en place de l'évaluation clinique conjointe JCA prévue par le règlement HTA. Depuis 2025, cette procédure s'applique à toutes les nouvelles substances actives en oncologie et aux MTI, avec l'objectif d'harmoniser l'évaluation scientifique et de réduire les redondances administratives. Si ses effets concrets sur les délais et la stratégie des industriels restent à observer, cette réforme marque une étape importante vers une convergence accrue des systèmes d'évaluation.

Ainsi, les MTI se situent à la croisée de plusieurs tensions : innovation scientifique et rigueur méthodologique, valeur clinique et viabilité économique, évaluation nationale et dynamique européenne. Leur avenir dépendra de la capacité des autorités de santé, des industriels et des cliniciens à construire des modèles d'évaluation et de financement adaptés, permettant d'assurer à la fois un accès rapide, équitable et durable à ces traitements de rupture.

Bibliographie

- ¹ Code de la Santé Publique, Article L5121-1. Consulté le 01 septembre 2024. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765
- ² EMA. « Classification of advanced therapy medicinal products », Consulté le 30 octobre 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf-0
- ³ « Définitions | AFMPS ». Consulté le 01 septembre 2024. <https://www.afmps.be/fr/definitions>.
- ⁴ Généthon. « Comprendre la thérapie génique », Consulté le 14 octobre 2024. <https://www.genethon.fr/notre-science/la-therapie-genique-de-demain/comprendre-la-therapie-genique/>.
- ⁵ « La thérapie génique ». Consulté le 14 octobre 2024. <https://www.leem.org/la-therapie-genique>.
- ⁶ « Thérapie génique : les traitements du futur ? » Consulté le 6 octobre 2024. <https://www.leem.org/100-questions/therapie-genique-les-traitements-du-futur>.
- ⁷ AFMPS. « Définitions », Consulté le 10 octobre 2024. <https://www.afmps.be/fr/definitions>
- ⁸ Hoang, Duc M., Phuong T. Pham, Trung Q. Bach, Anh T. L. Ngo, Quyen T. Nguyen, Trang T. K. Phan, Giang H. Nguyen, et al. « Stem cell-based therapy for human diseases ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7 (6 août 2022). Consulté le 26 octobre 2024 <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4>.
- ⁹ Inserm. « Georges Mathé · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 26 octobre 2024. <https://www.inserm.fr/portrait/histoire/georges-mathe/>.
- ¹⁰ « Cellules souches pluripotentes induites (IPS) · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 27 octobre 2024. <https://www.inserm.fr/dossier/cellules-souches-pluripotentes-induites-ips/>.
- ¹¹ Vinatier, Claire, Laurence Bordenave, Jérôme Guicheux, et Joëlle Amédée. « Les cellules souches en ingénierie des tissus ostéoarticulaires et vasculaires ». *médecine/sciences* 27, n° 3 (1 mars 2011): 289-96. Consulté le 29 octobre 2024 <https://doi.org/10.1051/medsci/2011273289>.
- ¹² ResearchGate. « Figure 4. Etapes Des Approches d'ingénierie Tissulaire En Système... » Consulté le 6 décembre 2024. https://www.researchgate.net/figure/Etapes-des-approches-dingenierie-tissulaire-en-systeme-autologue-Extrait-de-Asadian-et_fig3_351369835.
- ¹³ « EUR-Lex - 52014DC0188 - FR ». Text/html; charset=UTF-8. OPOCE. Consulté le 2 novembre 2024. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A52014DC0188>.
- ¹⁴ Journal Officiel de l'Union Européenne, RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007. Consulté le 01 novembre 2024. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:FR:PDF>
- ¹⁵ Chabannon, Christian, Florence Sabatier, Emmanuelle Rial-Sebbag, Boris Calmels, Julie Veran, Guy Magalon, Claude Lemarie, et Aurélie Mahalatchimy. « Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante ». *médecine/sciences* 30, n° 5 (1 mai 2014): 576-83. Consulté le 02 novembre 2024. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143005022>.

-
- ¹⁶ « Les médicaments orphelins ». Consulté le 28 août 2025.
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins#:~:text=Un%20m%C3%A9dicament%20est%20dit%20%20%20orphelin,au%20traitement%20de%20maladies%20rares>
- ¹⁸ EMA. « The Centralised Procedure at the EMA », consulté le 02 novembre 2024.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf?
- ¹⁹ Roche Pro. « Évaluation HTA européenne : les sept points à retenir sur le nouveau règlement », Consulté le 26 août 2025.
<https://roche-pro.fr/pharmaciens/expertise-pui/toute-actualite/evaluation-hta-europeenne-sept-points-reglement.html#:~:text=Évaluation%20HTA%20européenne%20%3A%20les%20sept,%20C%20adopté%20en%20décembre%202021>
- ²⁰ « Accès au marché ». Consulté le 2 septembre 2024.
<https://www.leem.org/acces-au-marche>.
- ²¹ HAS. « Doctrine de la CT », Consulté le 03 septembre 2024.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
- ²² HAS. « Comprendre l'évaluation économique des produits de santé », Consulté le 14 septembre 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante.
- ²³ HAS. « CEESP », Consulté le 26 août 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique-ceesp
- ²⁴ « La CEESP ». Consulté le 23 mai 2025.
<https://www.emfps.fr/article/la-ceesp-evaluation-medico-economique-des-medicaments>
- ²⁵ Ministère de la santé et de l'accès aux soins. « La fixation des prix et du taux de remboursement ». Consulté le 14 septembre 2024.
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>.
- ²⁶ HAS. « Accès précoce à un médicament ». Consulté le 14 septembre 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoc-a-un-medicament.
- ²⁷ ANSM. « Accès compassionnel ». Consulté le 14 septembre 2024.
<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel>.
- ²⁸ ANSM, « Questions réponses - Accès compassionnel aux médicaments non autorisés en France pour le traitement de pathologies graves ». Consulté le 23 mai 2025.
<https://ansm.sante.fr/page/questions-reponses-acces-compassionnel-aux-medicaments-non-autorises-en-france-pour-le-traitement-de-pathologies-graves#:~:text=Les%20conditions%20d'une%20telle,sur%20l'indication%20thérapeutique%20sollicitée>
- ²⁹ HAS. « HAS - Professionnels ». Consulté le 6 décembre 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels.
- ³⁰ OMS. « Cancer », Consulté le 6 novembre 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- ³¹ « Les médicaments orphelins ». Consulté le 6 novembre 2024.
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>.
- ³² « Les médicaments orphelins : une mise sur le marché facilitée | Leem ». Consulté le 6 novembre 2024.
<https://www.leem.org/les-medicaments-orphelins-une-mise-sur-le-marche-facilitee>.

³³ HAS. « Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif », Consulté le 29 août 2025.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470178/fr/acces-precoce-des-medicaments-un-bilan-positif-apres-deux-ans-de-mise-en-place-du-dispositif

³⁴ HAS. « Comprendre l'évaluation des médicaments ». Consulté le 27 août 2025.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments

³⁵ HAS. « Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif », consulté le 26 août 2025.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470178/en/acces-precoce-des-medicaments-un-bilan-positif-apres-deux-ans-de-mise-en-place-du-dispositif?utm_source=chatgpt.com

³⁶ SENAT. « Refonder l'écosystème de l'innovation en santé », consulté le 30 août 2025.

<https://www.senat.fr/rap/r20-708/r20-7084.html#:~:text=En%20mati%C3%A8re%20pharmaceutique%2C%20l'Union,prise%20en%20charge%20du%20m%C3%A9dicament.>

³⁷ LEEM. « Vrai ou faux ? », Consulté le 19 juillet 2025.

https://www.leem.org/presse/vrai-ou-faux-ca-se-discute?utm_source=chatgpt.com

³⁸ E-Scaramozzino.legal. « PLFSS 2023 et financement des MTI », Consulté le 31 août 2025.

https://escaramozzino.legal/2022/11/07/plfss-2023-et-le-financement-des-mti/?utm_source=chatgpt.com

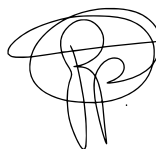
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Perrine Parant.....

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 : 21700727

N° Thèse :⁷⁴.....

Nom et Prénom : Parant Perrine

Sujet : Les Facteurs influençant l'Accès au Marché des Médicaments de Thérapie Innovante évalués par la Commission de la Transparence en France entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024.

Tours, le : 03.10.2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Lauriane Villemur

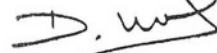
Lauriane Villemur

Le Président



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le Directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques


Pr. Denys BRAND

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : Perrine Parant	N° 74
TITRE DE LA THÈSE Les Facteurs influençant l'Accès au Marché des Médicaments de Thérapie Innovante évalués par la Commission de la Transparence en France entre le 06/10/2010 et le 31/12/2024.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) constituent une avancée majeure, souvent utilisés en une seule administration et destinés à des maladies rares ou sévères. Leur accès au marché reste toutefois complexe. L'analyse de 67 avis de la Commission de la Transparence (CT) (2010-2024) montre que l'accès des MTI dépend de plusieurs facteurs clés : besoin médical, population cible, dispositifs d'accès dérogatoire, niveaux de SMR/ASMR et délais réglementaires. Un paradoxe apparaît : malgré un SMR souvent élevé et des besoins non couverts, les MTI obtiennent fréquemment une ASMR modeste (IV ou V), traduisant la rigueur méthodologique de la HAS et les difficultés liées à la rareté des données. Comparés aux autres médicaments, les MTI sont proportionnellement plus souvent reconnus comme apportant une amélioration thérapeutique (38 % avec ASMR $\geq$ III contre 16 % en moyenne), mais restent marginaux en nombre (2 % des avis de la CT). Enfin, leur avenir repose sur la capacité à concilier innovation et exigence méthodologique, valeur clinique et soutenabilité économique, dans un contexte d'évaluation de plus en plus européenne (JCA).	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Médicaments de Thérapie Innovante ; Accès au marché	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Mme VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeur, Faculté de Pharmacie - Tours MEMBRES : Mme VILLEMUR Lauriane, Pharmacien industriel, Directrice Market Access et Pricing chez CEMKA - Bourg Mme ZARAGOZA Laura, Pharmacien hospitalier (Essais cliniques - MTI), CHU Trousseau - Tours La Reine M. DELAYE Pierre-Olivier, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Tours M. HALLOUIN Adrien, Pharmacien industriel, Délégué Médical Spécialiste chez Viartis - Courbevoie	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 3 octobre 2025 - Faculté de pharmacie de Tours	