



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025/TOU3/2011

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Sonia Merad

LE DISPOSITIF D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE EN FRANCE : IDENTIFICATION DES
LEVIERS ET DES AXES D'AMELIORATION 3 ANS APRES LA MISE EN PLACE DE LA REFORME
DU 1^{er} JUILLET 2021

7 mars 2025

Directeur de thèse : Maureen FROIDUROT

JURY

Président : TABOULET, Florence
1^{er} assesseur : JUILLARD-CONDAT, Blandine
2^{ème} assesseur : FROIDUROT, Maureen

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.(*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.(*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame la Professeure Florence Taboulet, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, et d'apporter votre expertise sur le sujet.

Madame la Docteur Blandine Juillard-Condat, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Madame la Docteur Maureen Froidurot, pour avoir accepté de diriger cette thèse, merci pour tes précieux conseils qui ont grandement enrichi ce projet. Je te remercie également de m'avoir donné la chance d'intégrer mon programme de VIE à Londres.

A mes professeurs de la Faculté, qui m'ont accompagné tout au long de ces sept années d'études, à travers différents projets, stage et cours. Vous avez tous, de près ou de loin, contribué à mon épanouissement personnel et professionnel.

Un merci tout particulier à Isabelle Algans, au secrétariat, pour m'avoir écouté et orienté durant ces années, toujours avec ta bonne humeur.

A mes précieuses amies Noémie et Ines,

Vous êtes comme mes sœurs. J'ai eu la chance de partager mon quotidien avec vous durant ces années qui resteront parmi les plus belles de ma vie. Nous avons créé ensemble tant de souvenirs, merci pour les heures entières à discuter et à refaire le monde, les soirées (même s'il y en que l'on préfèrerait oublier...), les fous rires, les révisions, et même les pleurs. Je suis tellement heureuse de voir à quel point nous avons évolué et j'ai hâte de voir les prochaines années.

Je pense aussi aux autres amis avec qui avec qui j'ai partagé ces moments : Anne-Sophie mon binôme de concours... Ines, Yasmine, Samir, et les autres... C'était une aventure incroyable !

A ma famille, et particulièrement les girls power : Amina, Baya, Ferial et Linda. Je suis tellement reconnaissante d'avoir une famille, parfois un peu folle, mais aussi soudée et merveilleuse que la nôtre.

A ma petite sœur, Nawel, tu as toujours été là pour me soutenir et me faire rire, je me souviendrais de ta compagnie et tes cafés quotidiens qui m'ont aidé à tenir durant les périodes de révisions.

A ma Maman, tu as toujours cru en moi, je te remercie d'avoir tout mis en œuvre pour me donner les moyens de réussir.

A mon Amoureux, Nicolas. Depuis que tu es entré dans ma vie, tout semble plus simple. Merci pour ta patience et tes nombreuses relectures attentives. Je suis fier de l'équipe que nous formons aujourd'hui et j'ai hâte de partager le reste de ma vie avec toi.

A mes grands-parents, Hassiba et Manou. Je vous aime et je pense à vous.

Liste des abréviations

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AC : Accès Compassionnel

AFSSAPS : L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de la Transparence

EMA : European Medicines Agency

HAS : Haute Autorité de Santé

JO : Journal Officiel

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MSS : Ministres de la Santé et de la Sécurité Sociale

ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SMR : Service Médical Rendu

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

JURY 1

Résumé en français	2
Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse	2
Remerciements	5
Liste des abréviations	7
Table des figures	10
Table des tableaux.....	12
Annexes	12
INTRODUCTION.....	13
PARTIE I – Cadre conceptuel et réglementaire de la réforme de l’Autorisation d’Accès Précoce en France	15
1. Les acteurs clés du système de santé français et l’accessibilité aux médicaments remboursables	15
1.1. Les acteurs clés du système de santé français.....	15
1.2. De la demande d’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à l’accès à un médicament remboursé par le droit commun.....	21
1.2.3. L’évaluation de la balance bénéfiques/risques et des critères de sélection en vue de l’obtention d’une AMM	23
- La fixation du prix par le Comité Économique des Produits de Sant.....	26
2. Les accès dérogatoires : historique, évolution et limites des différents dispositifs	30
2.1. Le dispositif d’Autorisation Temporaire d’Utilisation (ATU) (4,31–33).....	30
2.2. Recommandation Temporaire d’Utilisation (RTU) (9,10,37–42)	33
2.3. Les limites de ces dispositifs.....	34
2.4. Les autres dispositifs mis en place à l’échelle Européenne (23,31,46)	35
3. Améliorer l’accès au marché des médicaments innovants grâce à la réforme de l’Accès Précoce du 1er juillet 2021	37
3.1. La nécessité de repenser le système : contexte et présentation de la réforme	37
3.2. Procédure et critères de l’Accès Précoce (47,55,56)	40

3.3.	Rôles et responsabilités des différentes parties prenantes du dispositif (55–57,61):	49
3.4.	Bilan et perspectives d'évolution trois ans après la mise en place de la réforme	54
PARTIE II – ENQUETE		60
1.	Objectif	60
2.	Matériel et Méthode	60
2.1.	Conception et diffusion du questionnaire	60
2.2.	Objectif de chaque partie	61
3.	Résultats	66
3.1.	Partie 1 : Généralités	66
3.2.	Partie 2 - Niveau de connaissance et de formation des professionnels de santé	68
3.3.	Partie 3 - Changements perçus par les professionnels de santé trois ans après la mise en place de la réforme	70
3.4.	Partie 4 - Identifier les forces du dispositif	72
3.5.	Partie 5 - Identifier les limites du dispositif	73
3.6.	Partie 6 - Retour général	74
DISCUSSION		77
1.	De la méthode	77
1.1.	Choix de la méthode	77
1.2.	Forces et limites de la méthode	77
2.	Discussion des résultats et suggestions de pistes d'amélioration	79
2.1.	Impact global de la réforme et points positifs	79
2.2.	Les défis à relever :	81
CONCLUSION		86
BIBLIOGRAPHIE		87
Annexes :		92
Serment de Galien		95
	Titre et résumé en Anglais :	96

Table des figures

Figure 1 : Les différentes procédures d'AMM de l'Union Européenne (source EUPATI)

Figure 2 : Fixation du prix en fonction du niveau du d'ASMR (HAS)

Figure 3 : Délais moyen d'accès au marché sur la période de 2018 à 2021 (Source LEEM ; Patients W.A.I.T Indicator – EPPIA – Avril 2023)

Figure 4 : Accès au marché d'un médicament en France : de l'AMM à la décision de remboursement et de prix (source LEEM)

Figure 5 : Les différents types d'accès dérogatoires dans le circuit du médicament

Figure 6 : Evolution des catégories d'accès dérogatoires en France faisant suite à la réforme du 1^{er} juillet 2021 (source : ministère de la Santé)

Figure 7 : Critères d'octroi de l'Accès Précoce par l'ANSM et la HAS (Infographie ANSM et HAS)

Figure 8 : Procédure de demande d'accès précoce Pré- AMM (source : infographie ANSM et HAS)

Figure 9 : Procédure de demande d'accès précoce Post- AMM (source : infographie ANSM et HAS)

Figure 10 : Engagements du laboratoire pharmaceutique après l'octroi de l'AAP (HAS)

Figure 11 : Bilan de la réforme couvrant la période du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2023 (Infographie HAS)

Figure 12 : Répartition des répondants par secteur d'activité

Figure 13 : Distribution du temps travaillé dans le secteur de la santé parmi les répondants

Figure 14 : Proportion de répondant ayant déjà eu recours au dispositif d'AP

Figure 15 : Évaluation du niveau de connaissances des répondants sur une échelle de 1 à 5

Figure 16 : Répartition de la proportion des répondants ayant bénéficié d'une formation concernant la réforme

Figure 17 : Proportion de répondants souhaitant recevoir une formation sur la réforme

Figure 18 : Proportion de répondants estimant que la réforme a amélioré la compréhension du dispositif d'AP

Figure 19 : Proportion de répondants estimant que la réforme a accéléré les procédures d'instruction du dispositif d'AP

Figure 20 : Proportion de répondants estimant qu'il y a eu un changement sur la manière dont la solidarité collective prend en charge les médicaments

Figure 21 : Évaluation de l'amélioration du processus d'accès dérogatoires des médicaments innovants grâce à la réforme sur une échelle de 1 à 5.

Figure 22 : Identification des points positifs de la réforme du 1^{er} juillet 2021 perçus par les répondants

Figure 23 : Défis et difficultés rencontrées face au nouveau dispositif perçus par les répondants

Figure 24 : Impact global de la réforme de l'AP perçu par les répondants

Table des tableaux

Tableau 1 : Taux de remboursement en fonction du niveau du Service Médical Rendu (SMR)

Annexes

Annexe 1 : Autorisation de Mise sur le Marché et évaluation des médicaments en vue de leur remboursement (Infographie HAS)

Annexe 2 : Accès des patients aux médicaments en France : les dispositifs exceptionnels (LEEM 2023)

Annexe 3 : Notice accompagnement LinkedIn®

INTRODUCTION

L'accès rapide à des médicaments innovants est une préoccupation majeure en France. Le processus de développement et de mise sur le marché dure près de 15 ans, et est strictement réglementé, ce qui peut retarder la disponibilité de thérapies essentielles pour les patients en situation critique.

Le cycle de vie du médicament comprend plusieurs étapes clés : Il débute par des études pré-cliniques, qui incluent des tests *in vitro* et des essais sur des modèles animaux. Ensuite, la molécule d'intérêt thérapeutique va entrer en phase d'essais cliniques réalisés chez l'Homme volontaire sain, puis chez le patient malade. Durant les trois phases d'essais cliniques, la tolérance, l'efficacité et le rapport bénéfices/risques du médicament sont évalués (1). Ces données serviront à la demande d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) faite par le laboratoire pour commercialiser son médicament. Ce processus implique de tester de nombreux médicaments candidats, qui peuvent s'avérer inefficaces et/ou mal tolérés, avant qu'une molécule obtienne des résultats positifs et soit sélectionnée pour sa mise sur le marché (1). Pour que le médicament soit remboursé, le laboratoire pharmaceutique doit effectuer une demande d'inscription sur la liste des produits remboursables. La Haute Autorité de Santé (HAS) évaluera alors la performance thérapeutique et la valeur ajoutée du médicament au regard des options thérapeutiques déjà existantes pour la maladie concernée, afin d'émettre des avis. Ce processus réglementé par le Code de la Santé Publique (CSP), bien que rigoureux, est susceptible de ralentir fortement, voire d'empêcher l'accès à des traitements innovants et indispensables pour des patients en impasse thérapeutique et ne pouvant pas attendre. Il devient donc crucial de rendre ces thérapies innovantes disponibles dès que possible pour ces patients (2,3).

Face à cela, il existe en France depuis les années 1990 des dispositifs d'accès dérogatoires réglementés permettant aux patients d'accéder, sous certaines conditions, à des médicaments ne disposant pas encore d'AMM¹.

Longtemps considérés comme un atout du modèle français, l'émergence de multiples dispositifs a rendu la compréhension difficile pour les industriels. Cette complexité s'est

¹ Légifrance, *Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr>

amplifiée avec la crise sanitaire de 2020 soulignant la nécessité de simplifier et de clarifier les procédures.

C'est dans ce contexte que la Loi de Financement pour la Sécurité Sociale (LFSS) publiée le 14 décembre 2020 a introduit des changements significatifs selon deux nouveaux dispositifs : l'Accès Précoce (AP) et l'Accès Compassionnel (AC). Cette réforme vise à rationaliser le processus d'accès dérogatoire, offrant ainsi une voie plus claire et plus directe pour les industriels, et surtout, un accès plus rapide aux thérapies innovantes et porteuses d'espoir pour les patients qui en ont besoin.

L'objectif de ce travail de thèse est de présenter les points clés de la réforme et d'identifier les impacts positifs et les enjeux, trois ans après sa mise en place.

Pour cela, nous effectuerons dans un premier temps un rappel historique des accès dérogatoires et des différents acteurs permettant l'accès au marché des médicaments remboursables en France. Ensuite, nous aborderons le contexte de la réforme et ses points essentiels.

Dans une seconde partie, une enquête semi-quantitative diffusée sur la plateforme LinkedIn®, permettra d'identifier les forces et les faiblesses de la réforme, selon les retours des acteurs de terrain.

PARTIE I – Cadre conceptuel et réglementaire de la réforme de l’Autorisation d’Accès Précoce en France

1. Les acteurs clés du système de santé français et l’accessibilité aux médicaments remboursables

L’accès aux médicaments remboursables, en France comme en Europe, représente un enjeu crucial de santé publique. Ce processus fait intervenir une multitude d’acteurs au sein d’un système de santé particulièrement complexe. Si chaque pays européen dispose de ses propres système et réglementation, la France finance son système de santé à travers l’Assurance Maladie (AM), un organisme public qui prend en charge une partie des dépenses de santé. Le processus d’obtention d’un médicament implique des évaluations rigoureuses menées par les autorités sanitaires pour garantir l’efficacité, la sécurité et le contrôle de l’impact économique du médicament sur le système de santé.

Dans cette première partie, nous décrivons d’abord les différents acteurs du système de santé français dans l’accès aux médicaments remboursables. Ensuite, nous aborderons les différents types d’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et leurs conditions d’obtention, puis nous détaillerons les critères utilisés pour déterminer le prix des médicaments et leur taux de remboursement.

1.1. Les acteurs clés du système de santé français

En France, l’accès au marché est régulé par plusieurs acteurs qui sont présentés dans ce chapitre.

1.1.1. L’Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) :

La première Agence du médicament a été créée en réponse à la loi n° 93-5 du 5 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et des médicaments. A cette époque, son objectif principal était de mettre en place un système de contrôle des médicaments.

Auparavant, et pendant plus de 40 ans, l'État supervisait directement les produits de santé avant de déléguer cette responsabilité à un établissement public².

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a été créée à la suite de la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme³ (4). Elle fait suite à l'affaire du sang contaminé et de l'encéphalopathie spongiforme bovine (vache folle). L'AFSSAPS a un champ de compétences beaucoup plus large que l'Agence du médicament (5).

Enfin, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été établie par la loi du 29 décembre 2011 (loi Bertrand), en réponse au scandale du Mediator® afin de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé⁴ (6) et réduire l'influence des industriels sur les politiques de santé. Placée sous l'autorité du ministère de la santé, cette agence est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et produits biologiques.

Les missions de l'ANSM reposent sur trois grands axes (7) :

- Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique
- Garantir la sécurité des produits de santé
- Promouvoir l'information et les échanges

L'ANSM est notamment chargée d'évaluer la balance des bénéfices/risques de tous les médicaments dès le stade de leur développement. Son rôle est d'accompagner l'innovation en assurant l'accès à des produits sûrs et efficaces pour les patients, en veillant à leur mise à disposition précoce, dans un cadre sécurisé et équitable.

² Légifrance, *Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr>

³ Légifrance, *Article 28 – Loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme* [Internet], consulté le 5 mai 2025, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006696359

⁴ Légifrance, *Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr>

La mission principale de l'ANSM dans le cadre des accès précoces est d'évaluer la balance bénéfiques/risques du médicament candidat. Ce point sera développé en *section 3.2.1* de cette thèse.

1.1.2. La Haute Autorité de Santé (HAS) et de son rôle dans l'évaluation scientifique des médicaments

Organisation générale et missions de la HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, pour renforcer la qualité et la pérennité du système de santé français. Elle a pour objectif d'améliorer la qualité du système de santé afin d'assurer un accès durable et équitable aux soins aussi efficaces, sûrs et efficaces que possible⁵.

L'agence est effective au 1^{er} janvier 2005, elle dispose d'une personnalité morale et d'une autonomie financière. Elle a trois missions principales (8–10) :

- Tout d'abord, elle est chargée d'émettre des avis pour accompagner la décision publique et optimiser la prise en charge financière collective des biens et services médicaux remboursable. Cela permet de préserver durablement le financement solidaire du système de santé français. Par exemple, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS va évaluer l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament selon les critères présents dans la « Doctrine de la Commission de la Transparence ». Ces évaluations participent ensuite à la fixation du prix du médicament et à son taux de prise en charge par la solidarité (*voir section 1.2.3*).
- La HAS va aussi soutenir les professionnels de santé dans l'amélioration continue de leurs pratiques cliniques afin d'offrir des soins plus efficaces et sûrs tant dans les établissements de santé qu'en médecine de ville. Par exemple, la HAS va développer des recommandations de bonnes pratiques fondées sur des preuves scientifiques. Elle

⁵ Légifrance, *Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr>

propose des ressources telles que des webinaires, des outils d'évaluation et des guides d'implémentation pour aider les professionnels à mettre en œuvre ces recommandations.

- Enfin, la HAS fait la promotion d'un bon usage des soins et des bonnes pratiques de santé publique. Pour cela, elle participe à l'information du grand public pour améliorer la qualité de l'information médicale. Par exemple, la HAS participe à des campagnes de sensibilisation sur des thèmes de santé publique, comme la vaccination, les maladies chroniques ou la santé mentale. Ces campagnes visent à informer et à éduquer le grand public sur des enjeux de santé importants.

La HAS s'organise autour d'un Collège responsable des orientations stratégiques, de la programmation et de la mise en œuvre de ses missions. Le Collège est l'instance délibérante qui garantit la rigueur et l'impartialité des décisions. Il se compose de 8 membres dont les mandats de six ans sont renouvelables tous les trois ans. Les présidents des commissions spécialisées de la HAS sont issus de ce Collège.

Il existe également huit commissions spécialisées qui sont en lien avec ce Collège et qui sont chargées d'étudier les dossiers dans les différents domaines de compétences de la HAS comme la Commission de la Transparence (CT), la Commission de certification des établissements de santé ou encore la Commission d'évaluation économique et de santé publique (11).

Focus sur la Commission de la Transparence de la HAS :

La CT est chargée d'évaluer l'intérêt médical et économique des médicaments afin de conseiller les autorités compétentes sur leur remboursement par l'Assurance maladie.

La CT est une instance scientifique composée de différents professionnels de santé et de représentants de patients. La commission regroupe des membres titulaires et suppléants ayant des voix délibératives ou consultatives. Chaque membre est nommé pour une durée de trois ans, renouvelable deux fois (9,12).

- La mission principale de la CT est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'impact économique de médicaments ayant obtenu une AMM en se basant sur les données scientifiques disponibles. La HAS va examiner les demandes de remboursement soumises par les laboratoires et formule des recommandations aux autorités

compétentes, notamment au CEPS et au ministère de la Santé qui décideront ensuite du niveau de remboursement par l'assurance maladie (*voir section 1.2.3*).

- La CT joue un rôle crucial dans le processus de décision visant à garantir que les médicaments remboursés en France apportent un réel bénéfice aux patients. Ses évaluations contribuent à orienter les politiques de remboursement et à assurer l'accès des patients aux traitements appropriés, tout en optimisant l'utilisation des ressources financières du système de santé français.
- Enfin, la CT contribue au bon usage du médicament en publiant une information scientifique indépendante sur les médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique (10).

Dans le cadre de la réforme des accès précoces, la HAS intervient dans l'évaluation de plusieurs critères d'éligibilités qui seront définis *en partie 3.2.2* de cette thèse. Elle a également approuvé une doctrine pour guider l'évaluation de ces critères (9).

1.1.3. Les autres acteurs du système de santé

Le laboratoire exploitant

Le laboratoire exploitant désigne l'entreprise ou l'organisme qui se livre à l'exploitation de médicaments, autres que les médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs. Ses missions sont définies dans le cadre de l'article R5124-2 du CSP. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que des opérations de stockage correspondantes⁶.

Le laboratoire aura différentes responsabilités dans le cadre d'un accès précoce, qui sont listées dans l'annexe 1 du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et Recueil de Données en vie réelle (PUT-RD) et qui seront décrites en *partie 3.3.2* de ce travail (13).

L'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM)

⁶ Légifrance, Article R5124-2 – Code de la santé publique [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000043761806/2022-07-06

L'UNCAM est une instance nationale qui rassemble et coordonne les actions de l'Assurance maladie. Elle est créée par la loi de la réforme de l'Assurance maladie en août 2004 qui définit le champ des prestations admises au remboursement et fixe le taux de prise en charge des soins. Elle joue un rôle central dans le système de santé français en supervisant la gestion et l'organisation des remboursements de soins de santé, dont les médicaments. Concernant ces derniers, l'UNCAM intervient dans la fixation du taux de remboursement, bien que la décision d'inscription sur les listes revienne aux ministres de la Santé et de la Sécurité Sociale (10).

Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

Le CEPS est un organisme interministériel créé en 2005 qui contribue à la politique économique du médicament. Sa mission principale est de négocier et fixer le prix des produits de santé pris en charge par l'Assurance maladie.

Les décisions du CEPS sont prises conformément aux orientations reçues par les ministres. Le comité va établir des conventions avec les fabricants pour déterminer les conditions financières de leur remboursement par l'Assurance maladie. Ces conventions seront basées sur l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'ASMR de ces produits comme détaillé *en section 1.2.3*. L'objectif du CEPS est de garantir un équilibre entre l'accès aux médicaments des patients et la maîtrise des dépenses de santé publique (14).

Les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale (MSS)

Ce département gouvernemental est chargé de superviser et de réglementer les politiques de santé publique ainsi que les systèmes de sécurité sociale en France. Son domaine d'intervention englobe la régulation des professionnels de santé, la supervision des établissements de santé et la promotion de la santé publique. Il est aussi responsable de la gestion des programmes de sécurité sociale et ses politiques. C'est à lui que revient la décision finale d'inscription d'un médicament au remboursement ce qui joue un rôle clé dans l'accessibilité des soins.

Les différents acteurs présentés dans cette partie sont synthétisés dans *l'Annexe 1 : Autorisation de Mise sur le Marché et évaluation des médicaments en vue de leur remboursement (Infographie HAS)*

Ainsi, ces différents acteurs interagissent dans un réseau complexe afin de garantir aux patients un accès aux médicaments nécessaires à leur santé, tout en assurant leur efficacité. Cependant,

l'accès aux médicaments innovants et les enjeux budgétaires demeurent des défis en France et en Europe. L'obtention d'une AMM et les procédures administratives de fixation du prix sont particulièrement longues et complexes.

1.2. De la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à l'accès à un médicament remboursé par le droit commun

L'AMM est délivrée par l'autorité compétente du pays, en France il s'agit de l'ANSM, et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour l'Union Européenne (UE). Cette AMM va permettre au laboratoire pharmaceutique de commercialiser son produit après une évaluation rigoureuse du dossier incluant des données récoltées lors des phases précliniques et cliniques. L'octroi de l'AMM signifie que le médicament est jugé sûr et efficace pour une indication et une population spécifique.

Les différents types d'AMM, leurs conditions d'obtention ainsi que les étapes pour la fixation du prix et le taux de remboursement sont décrit ci-dessous.

1.2.1. Les différentes procédures d'octroi d'AMM en Europe :

Les différents dispositifs d'octroi de l'AMM sont présentés en *figure 1* (15, 16) :

Deux niveaux sont à distinguer :

Au niveau national :

- La **procédure d'AMM nationale** n'est applicable qu'à un seul État et est délivrée par l'autorité sanitaire compétente du pays. En France il s'agit de l'ANSM.

Au niveau européen :

- La **procédure d'AMM centralisée** implique une évaluation clinique européenne unique et permet la commercialisation du médicament à l'échelle de toute l'UE. Les laboratoires pharmaceutiques soumettent leurs dossiers à l'EMA.
- La **procédure d'AMM décentralisée** permet à un médicament d'être autorisé simultanément dans plusieurs États membres de l'UE à condition qu'il n'ait pas encore été approuvé dans l'un de ces pays et qu'il ne relève pas du champ d'application de la procédure centralisée.

- La procédure **par reconnaissance mutuelle** permet aux laboratoires dont un médicament est autorisé dans un État membre de l'UE de demander la reconnaissance de cette autorisation dans un autre pays de l'UE. Cela permet aux différents états de s'appuyer sur les évaluations scientifiques déjà réalisées par d'autres états.

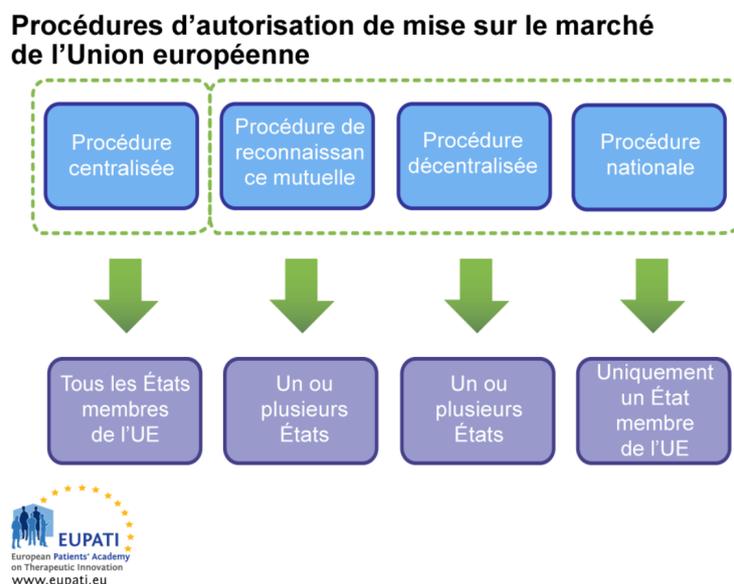


Figure 1 : Les différentes procédures d'AMM de l'Union Européenne (source EUPATI)

1.2.2. La procédure d'AMM conditionnelle

L'AMM conditionnelle est une forme d'AMM délivrée dans des circonstances exceptionnelles pour des médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits, le plus souvent dans le cadre de maladies graves. L'octroi de l'AMM conditionnelle est régi par l'EMA au niveau de l'Union Européenne. Elle est accordée lorsque les données disponibles montrent un rapport bénéfices/risques favorable sous réserve que le laboratoire s'engage à fournir des données supplémentaires après la commercialisation dans le but de confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament. Cette AMM est accordée pour une période limitée, le plus souvent d'un an, elle peut ensuite être renouvelée ou transformée en AMM standard.

L'AMM conditionnelle a été utilisée durant la pandémie de COVID-19, notamment pour permettre une disponibilité rapide des vaccins en réponse à l'urgence sanitaire (17).

1.2.3. L'évaluation de la balance bénéfices/risques et des critères de sélection en vue de l'obtention d'une AMM :

Pour obtenir une AMM, le médicament candidat doit démontrer un rapport bénéfices/risques favorable indépendamment de toute considération économique. En effet, son évaluation est réalisée par les autorités sanitaires nationale ou européenne – en fonction du type de procédure choisie - et est établie à partir des données précliniques et cliniques issues des phases précédentes de développement (1).

Ainsi l'agence du médicament va examiner les propositions d'indication de traitement et vérifier l'efficacité et la sécurité de la molécule active et du produit fini.

Le médicament doit démontrer son efficacité au regard :

- Des indications visées et de la maladie ciblée
- Du profil des patients auxquels il est destiné
- De la posologie recommandée

Les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis durant les essais cliniques, sont évalués pour garantir la sécurité. Enfin, la qualité du médicament est un critère essentiel, incluant les processus de fabrication des matières premières et du produit fini, ainsi que les procédures de contrôle assurant la reproductibilité du procédé de fabrication sur les plans chimique, biologique et microbiologique.

Quel que soit le type de procédure choisie, il faudra compter un minimum d'un an entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM. L'AMM est délivrée pour une durée initiale de cinq ans. Elle pourra ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou l'EMA décide de procéder à un renouvellement de cinq ans pour des raisons liées à la pharmacovigilance.

Les médicaments non remboursés seront commercialisés directement. Pour ceux faisant l'objet d'une demande de remboursement, une nouvelle étape commence.

1.2.4. La fixation du prix et du taux de remboursement par l'Assurance Maladie

Pour que le médicament soit remboursé, le laboratoire doit déposer une demande auprès de la HAS pour un examen par la CT.

La fixation du prix et du taux de remboursement d'un médicament sont réalisés en deux parties :

La CT étudie le dossier déposé par le laboratoire et des données scientifiques disponibles et rédige un avis scientifique, dans lequel elle évalue le **Service Médical Rendu (SMR)** et l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** du médicament (1,9,10).

Le Service Médical Rendu (SMR) (10, 18, 19)

Le SMR permet aux autorités compétentes d'évaluer l'intérêt clinique du médicament en répondant à la question : ce médicament présente-t-il un intérêt suffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale ?

Selon l'article R. 163-3 du Code de la Sécurité sociale, le SMR prend en compte cinq critères⁷ :

- La gravité de la pathologie à laquelle le médicament est destiné
- L'efficacité et les effets indésirables du médicament
- Les caractères préventif, curatif et symptomatique du médicament
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis des autres traitements disponibles et l'existence d'alternatives
- L'intérêt du médicament pour la santé publique : c'est-à-dire s'il répond à un besoin de santé publique ou en réduisant la consommation de ressources.

En fonction de l'appréciation de ces critères, et grâce aux données cliniques fournies par le laboratoire, le SMR peut être qualifié selon plusieurs niveaux : majeur ; important ; modéré ; faible ou insuffisant.

Le niveau de SMR et la gravité de la pathologie participeront à déterminer le taux de prise en charge du médicament par l'UNCAM, qui détermine ce taux en fonction de ces éléments.

(Tableau 1)

⁷ Légifrance, *Article R163-3 – Code de la sécurité sociale* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043912140

Le SMR est évalué à un instant donné et peut évoluer avec le temps, notamment lorsque de nouvelles données scientifiques sont produites ou durant la mise sur le marché d'alternatives thérapeutiques plus appropriées.

Intérêt clinique - SMR	Taux de remboursement
Important	65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	Non remboursé

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

- **L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (9,10,20).**

L'ASMR mesure le progrès thérapeutique apporté par un médicament en termes d'efficacité et de tolérance au regard des thérapies déjà existantes et participe ainsi à la fixation du prix des médicaments remboursables. Il permet notamment de répondre à la question suivante : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?

Ce critère est évalué par la CT de la HAS sur la base des données scientifiques disponibles, telles que les données d'efficacité et de toxicité, et est également classé selon plusieurs niveaux :

- ASMR niveau I, II, III ou IV : progrès thérapeutique majeur, important, modéré ou faible justifiant un prix supérieur à celui des médicaments comparables.
- ASMR V : insuffisant. Le produit ne présente aucun progrès thérapeutique et ne pourra être remboursé que s'il permet une économie dans les coûts de traitement.

L'évaluation de l'ASMR se base sur des données comparatives (en termes d'efficacité et de tolérance), comme le niveau de preuve, la quantité d'effet, l'application en pratique clinique, le besoin thérapeutique, sa couverture et l'impact sur la qualité de vie (**Figure 2**).



Figure 2 : Fixation du prix en fonction du niveau du d'ASMR (HAS)

- **La fixation du prix par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)**

Le CEPS est un organisme placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie (*voir section 1.1.1*). Cet organisme est chargé de fixer les prix des médicaments qui seront pris en charge par l'assurance maladie et ce, en respectant l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM). Ce prix est déterminé par négociation entre le CEPS et l'entreprise pharmaceutique, en tenant compte de l'ASMR, du prix des médicaments ayant la même cible thérapeutique, des volumes de ventes prévus, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger⁸ (10).

- **L'inscription sur les listes des spécialités remboursables :**

Il existe deux listes d'enregistrement pour les médicaments remboursables (21):

- La liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour les médicaments accessibles en ville
- La liste médicaments agréés aux collectivités, pour les médicaments destinés aux établissements de santé

⁸ Légifrance, Article L162-17-3 – Code de la sécurité sociale [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031931783

Le laboratoire va soumettre une demande d'inscription sur l'une de ces listes et ce sont les ministres de la santé et de la sécurité sociale qui prendront la décision finale qui sera publiée au Journal Officiel (JO) pour une durée de cinq ans.

Le remboursement des médicaments est un pilier central du système de santé français, il vise à équilibrer l'accès aux traitements et la maîtrise des coûts. Les médicaments pris en charge par l'assurance maladie sont soumis à une réglementation prévue par le CPP. Bien que les mécanismes et les critères de remboursement peuvent varier, l'objectif reste d'améliorer la santé publique. Ainsi, le remboursement des médicaments fait face à des enjeux importants tels que l'accès à des médicaments coûteux, des procédures complexes et longues ainsi que la soutenabilité financière du système de santé. Ces défis alimentent des débats et suscitent des réflexions sur la nécessité de réformes. C'est pourquoi, il existe en France des dispositifs d'accès dérogatoires permettant un accès plus rapide aux spécialités innovantes aux patients en impasse thérapeutique.

Toutes les étapes mentionnées ci-dessus sont synthétisées en *Annexe 1*.

1.2.5. Des délais d'accès au marché de plus en plus longs :

Les délais de mise à disposition des patients après obtention de l'AMM s'allongent, ce qui nuit à la fois aux patients et aux laboratoires. Ils sont, sur la période de 2018 à 2021 de près de 508 jours en moyenne en France (contre 497 sur la période précédente). Au niveau Européen, la France se place au 15^{ème} rang en termes de délai d'accès moyen et reste alors bien au-dessus de la directive européenne de 2001 qui fixe ce délai à 180 jours. Au premier rang, il y a l'Allemagne avec un délai moyen de 128 jours, suivi du Danemark avec 191 jours et de l'Autriche avec 301 jours, voir *Figure 3* (22).

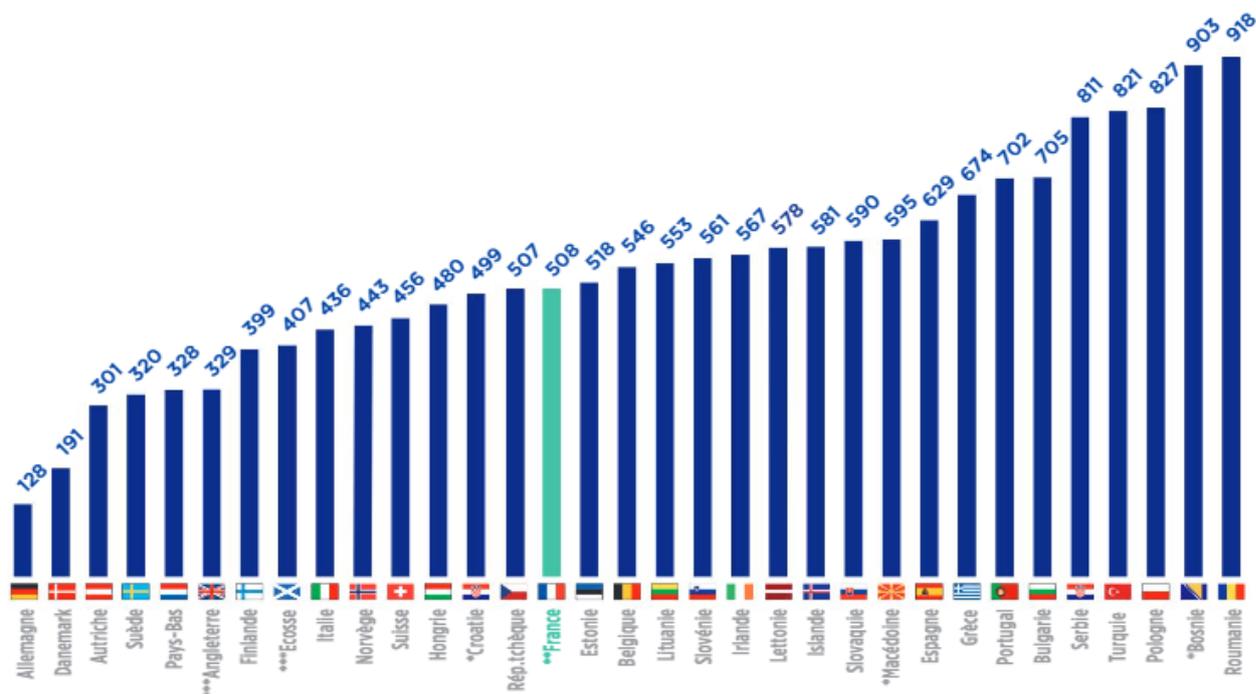


Figure 3 : Délais moyen d'accès au marché sur la période de 2018 à 2021 (Source LEEM ; Patients W.A.I.T Indicator – EPPIA – Avril 2023)

*** Pour la France, le délai de disponibilité (497 jours, n=105 dates soumises) inclut les produits sous le système ATU (n= 44 dates soumises), pour lesquels le processus de négociation des prix est généralement plus long. Si l'on considère que les produits relevant du système ATU sont directement disponibles (délai de disponibilité=0), le délai moyen de disponibilité= 240 jours.*

Comme présenté ci-dessus, le processus de mise sur le marché suit plusieurs étapes, comprenant leur évaluation, la négociation des prix, et enfin leur publication au JO. Pour les médicaments prescrits en ville, le temps nécessaire pour qu'ils soient publiés dans le JO a significativement augmenté, passant de 54 jours en 2016 à 87 jours en 2021. Cette hausse signifie que près de la moitié (49 %) du délai total d'accès au marché est désormais consacrée à ce processus administratif. La situation est encore plus préoccupante pour les médicaments destinés aux hôpitaux, dont le délai de publication dans le JO a plus que doublé en cinq ans, passant de 34 jours en 2016 à 72 jours en 2021, représentant ainsi 59 % du délai total d'accès au marché.

Cette tendance alarmante souligne l'urgence de repenser et de moderniser nos procédures administratives afin de ne pas retarder l'accès des patients aux traitements innovants, tout en conservant la qualité de l'évaluation.

L'infographie ci-dessous reprend les éléments précédemment discutés (**Figure 4**) :

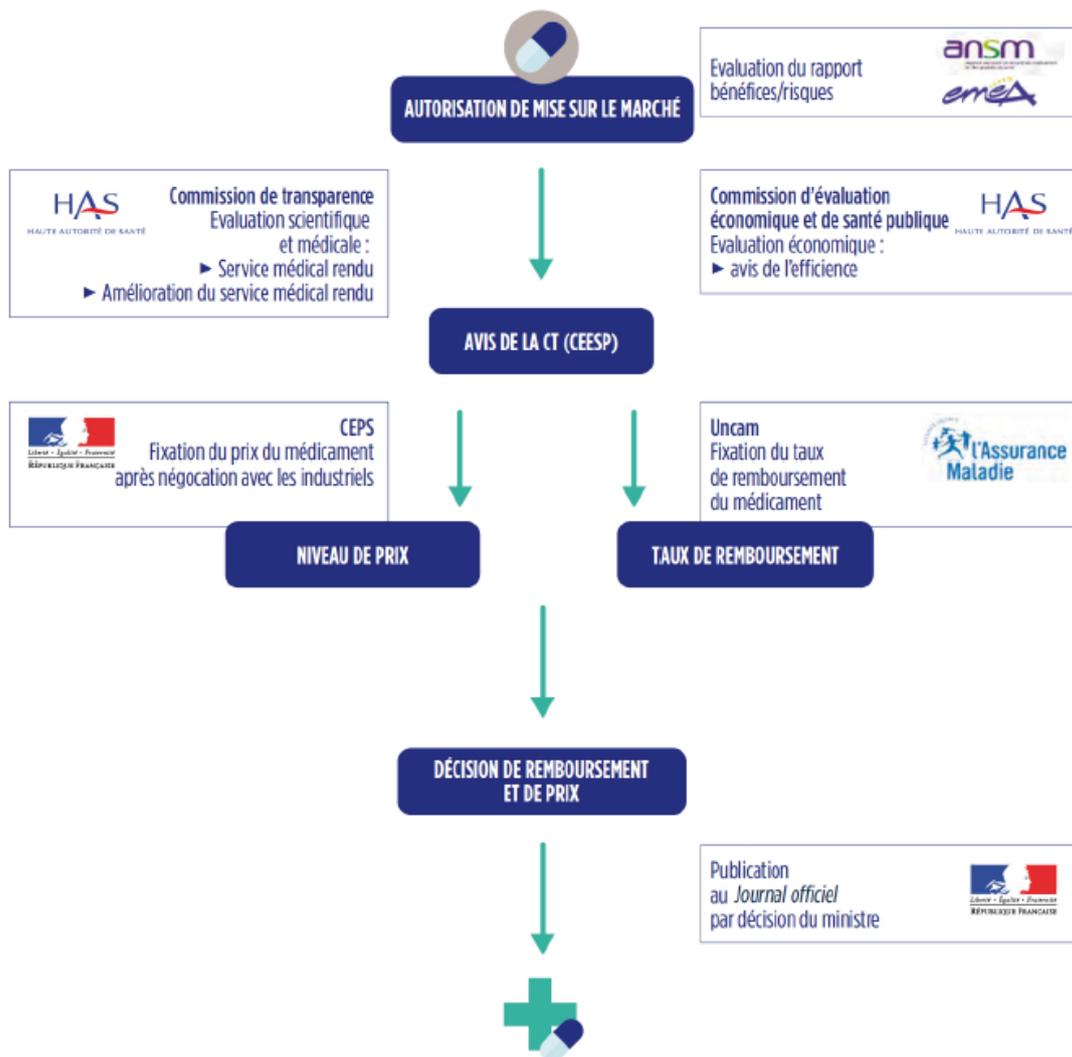


Figure 4 : Accès au marché d'un médicament en France : de l'AMM à la décision de remboursement et de prix (source LEEM)

2. Les accès dérogatoires : historique, évolution et limites des différents dispositifs

En France, l'accès dérogatoire aux médicaments offre la possibilité aux patients d'avoir accès à des médicaments avant qu'ils ne soient officiellement autorisés sur le marché et/ou remboursés par l'Assurance Maladie. Ce processus est le plus souvent réservé à des patients atteints de maladies graves et rares pour lesquelles il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Avec le temps, le processus d'accès dérogatoire a évolué pour permettre aux patients d'accéder plus rapidement à des médicaments prometteurs. Cela s'est notamment concrétisé à travers des **Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)** ou des **Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)** qui seront décrites dans cette partie. Ces autorisations permettent aux patients d'accéder à des médicaments innovants dans des conditions contrôlées, en attendant leur évaluation complète, et, le cas échéant, leur remboursement. Toutefois, ces dispositifs présentent des limites, qui ont conduit, en 2021, à une réforme des accès précoces (23).

2.1. Le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (4,23,24)

L'ATU est un dispositif d'accès dérogatoire instauré par la loi du 8 décembre 1992 et son décret d'application n° 94- 568 du 8 juillet 1994⁹. Celui-ci stipule que certains médicaments n'ayant pas encore obtenu d'AMM peuvent être utilisés pour certaines indications précises. Initialement conçu pour faciliter l'accès rapide aux traitements contre le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), l'ATU visait à répondre à des besoins urgents de santé publique.

A cette époque, l'ANSM était chargée de délivrer les ATU seulement sous certaines conditions conformément à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique :

- Le médicament est destiné à traiter une maladie grave et/ou rare
- L'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques
- La mise en place du traitement ne peut pas être différée pour le patient

⁹ Légifrance, *Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000548364>

- Il est réservé aux patients pour lesquels aucun traitement approprié n'est disponible

Depuis, plusieurs lois ont renforcé ce dispositif, notamment en distinguant trois types d'ATU : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn), l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) et le dispositif post-ATU. Ces différentes procédures sont détaillées ci-dessous (**Figure 5**).

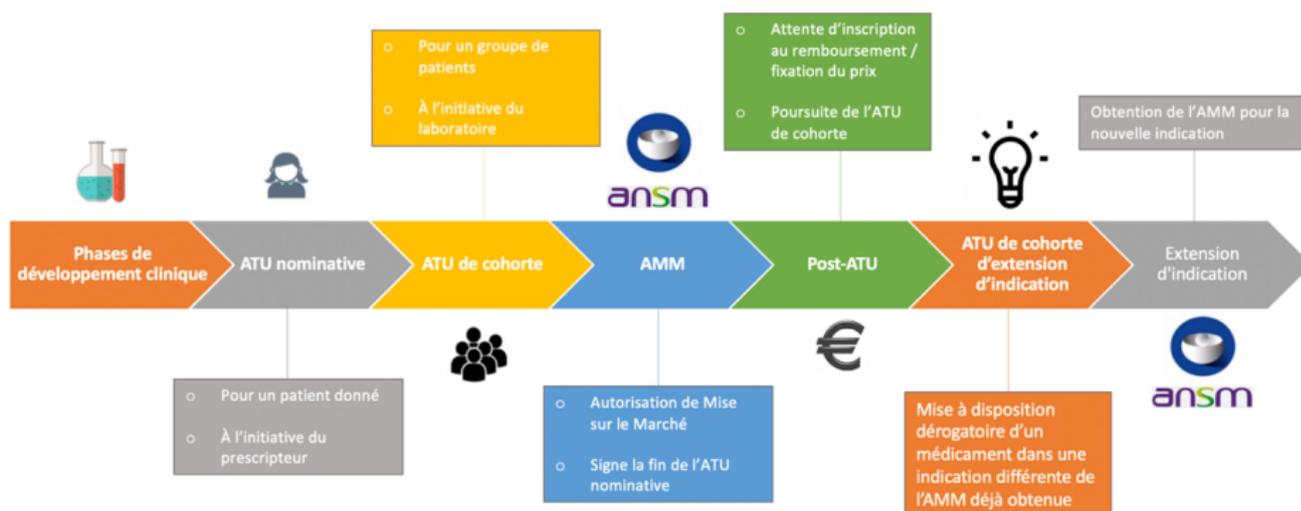


Figure 5 : Les différents types d'accès dérogatoires dans le circuit du médicament

2.1.1. Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative ATUn

L'ATUn est délivrée pour un patient unique, en impasse thérapeutique et ne pouvant prendre part à un protocole de recherche biomédicale. En pratique, il s'agit majoritairement de maladies rares. De ce fait, lorsqu'un médicament a une efficacité présumée mais qu'il n'a pas encore obtenu d'AMM, si l'état du patient l'expose à des risques graves en raison de l'absence d'options thérapeutiques, les médecins prescripteurs ont la possibilité et la responsabilité de réaliser une demande d'ATUn. Les demandes sont validées en amont par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et l'ANSM pour ensuite être délivrées pour une durée limitée d'un an et renouvelable (23).

Nous pouvons prendre l'exemple du Brentuximab vedotin (Adcetris) pour le lymphome hodgkinien qui avait bénéficié d'une ATUn en 2011 pour les patients en rechute ou réfractaires

après au moins deux lignes de chimiothérapie. Aujourd'hui le médicament a obtenu une AMM (25).

2.1.2. Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte ATUc

L'ATUc s'adresse à un ou plusieurs groupes de patients traités et surveillés dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT). La demande est faite par le laboratoire, qui doit avoir préalablement déposé une demande d'AMM ou qui s'engage à le faire dans l'année suivant l'octroi de l'ATUc. Valable pour un an et renouvelable, l'ATUc concerne généralement des médicaments à un stade avancé du développement clinique, avec une forte présomption d'efficacité. Un exemple notable est celui du Nivolumab (Opdivo) qui a obtenu en janvier 2015 une ATUc dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), avant d'obtenir une AMM quelques mois plus tard (23,26).

Les médicaments bénéficiant d'une ATU sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie.

2.1.3. Les autorisations post-ATU

Après l'expiration d'une ATUc ou d'une ATUn, le médicament suit un nouveau processus qui peut durer plusieurs mois, incluant les étapes de remboursement et de négociation du prix. Le dispositif post-ATU est instauré dans l'article 48 de la LFSS 2014 (loi n° 2013-1208 du 23/12/2013) et a permis aux patients de continuer à bénéficier d'un médicament même après l'expiration de son ATU. En effet, après l'expiration de l'ATU, le médicament peut obtenir une autorisation post-ATU en attendant l'AMM. Ce dispositif jouera un rôle particulièrement important dans le cas où le médicament est en cours d'évaluation pour une potentielle commercialisation, mais pour lequel l'AMM complète n'a pas encore été octroyée. Il permet alors de garantir la continuité de l'accès aux patients à des médicaments vitaux durant la phase de transition entre l'ATU et l'AMM. La prise en charge en post-ATU requiert que le laboratoire pharmaceutique soumette une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables dans un délai maximal d'un mois suivant l'octroi de l'AMM¹⁰.

¹⁰ Légifrance, Article 48 – Loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000028373322

2.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) (6,27,28)

Le dispositif de RTU est plus récent, il a été créé par la loi du 29 décembre 2011, dite loi Bertrand, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; les critères de sa mise en place ont été définis dans le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012¹¹.

En France, conformément à l'article 8 du code de déontologie médicale (article R.4127-8 du CSP) les médecins ont le droit de prescrire librement¹². Ce texte explique que les médecins peuvent prescrire les traitements qu'ils estiment les plus adaptés, dans le respect des normes légales et des connaissances scientifiques établies. Ils doivent veiller à ce que leurs prescriptions répondent aux exigences essentielles de qualité, sécurité et efficacité, en prenant en compte les avantages, les inconvénients et les conséquences des options thérapeutiques disponibles. Ils ont donc la possibilité de prescrire des médicaments ayant obtenu une AMM pour une indication différente de celle initialement approuvée, on parle alors de prescription « hors-AMM ». Néanmoins, bien que ces médicaments aient déjà prouvé leur efficacité et leur sécurité pour une indication donnée, la balance bénéfices/risques n'a pas été évaluée pour les autres indications, ce qui comporte un certain risque. De plus, ces prescriptions hors-AMM ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie comme l'indique l'article L.162-4 du Code de la sécurité sociale et les médecins ont donc l'obligation de le mentionner sur l'ordonnance¹³. En 2009, l'affaire du Mediator® a révélé les dangers des prescriptions hors-AMM avec des conséquences graves telles que les complications cardiaques et le décès.

C'est ce contexte, qui a conduit à la loi Bertrand et au nouveau dispositif RTU. Il s'agit d'un dispositif dérogatoire exceptionnel permettant à un médicament ayant déjà obtenu une AMM d'être utilisé dans une indication différente ou dans des conditions d'utilisation différentes de celles stipulées dans l'AMM, après évaluation de l'ANSM et en l'absence d'alternative thérapeutique. La RTU est octroyée pour une durée initiale de 3 ans avec la possibilité d'un renouvellement. Ainsi, la première RTU à voir le jour en mars 2014 est la prescription de

¹¹ Légifrance, *Décret n°2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques* [Internet], JORF 9 mai 2012

¹² Légifrance, *Article R4127-8 – Code de la santé publique* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000025843565/2020-11-20

¹³ Légifrance, *Article L162-4 – Code de la sécurité sociale* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042685903/2025-02-22

baclofène, initialement utilisé comme myorelaxant pour le traitement de la dépendance à l'alcool.

La HAS joue également un rôle dans ce dispositif. En effet, le décret n°2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments, a attribué à la CT, la responsabilité de se prononcer sur le bien-fondé du remboursement des indications bénéficiant déjà d'une RTU. Ainsi, sur demande du ministère de la santé, la CT peut aussi évaluer le SMR et l'ASMR du médicament dans l'indication de la RTU de la même manière qu'une demande de remboursement classique¹⁴. La RTU permet d'accéder au médicament dès lors que son rapport bénéfices/risques est présumé favorable. Contrairement aux ATU, qui concernent des médicaments innovants, la RTU concerne des médicaments ayant déjà obtenu une AMM, mais pouvant être utilisés dans d'autres indications thérapeutiques.

Ainsi, ces dispositifs dérogatoires ont constitué une avancée majeure pour l'accès aux médicaments. Cependant, ces dispositifs présentent également des limites, que nous détaillerons dans la suite de ce travail.

2.3. Les limites de ces dispositifs

Les différents dispositifs présentent également plusieurs limites (29, 30, 31):

- **Le caractère individuel** : Les ATU étaient accordées pour des patients spécifiques et uniques, ou de petits groupes de patients, limitant ainsi l'accès aux traitements à un nombre réduit de personnes.
- **Une accessibilité inégale** : Les spécialités bénéficiant d'une ATU n'étaient accessibles que dans les établissements de santé, pour des patients hospitalisés ou en ambulatoire, via la rétrocession, une activité facultative des pharmacies hospitalières. Ainsi, l'accès aux ATU pouvait varier en fonction des régions et des établissements de santé, créant des disparités entre les patients du même pays.
- **La complexité administrative** : L'obtention d'une ATU impliquait des procédures complexes et parfois très longues nécessitant la coordination entre plusieurs acteurs : le

¹⁴ Légifrance, *Décret n°2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038873188>

médecin prescripteur, le laboratoire et l'autorité sanitaire entraînant des retards dans l'administration des traitements.

- **Un manque de lisibilité des dispositifs** : La multiplication des dispositifs et leur évolution permanente ont nui à la compréhension de leur fonctionnement. Les critères exacts d'octroi des anciens accès dérogatoires n'étaient pas toujours clairs pouvant mener à des incertitudes chez les médecins concernant l'admissibilité des patients au dispositif.
- **Une durée limitée** : Les ATU, post-ATU et RTU étaient accordées pour une durée limitée, de ce fait, les patients devaient régulièrement reprendre les procédures administratives pour renouveler l'autorisation. De plus, la réduction du délai d'obtention de l'AMM est corrélée à l'allongement du délai entre l'obtention de l'AMM et la prise en charge du médicament. De ce fait, en 2019, le délai moyen d'inscription au remboursement des médicaments bénéficiés d'une ATU atteint 726 jours. Ainsi, subsiste le problème de la prise en charge, que le médicament dispose d'une AMM dans l'indication concernée ou pas.

Le dispositif des RTU était perçu comme contraignant en raison des démarches administratives complexes et de la collecte de données difficile à mettre en œuvre.

Ces limitations ont ainsi conduit à la réforme du système d'accès dérogatoires en France, notamment avec l'introduction de l'**Accès Précoce (AP)** et de l'**Accès Compassionnel (AC)**, dans le but de simplifier les procédures, d'améliorer l'accessibilité aux traitements innovants et de répondre de manière plus efficace aux besoins des patients atteints de maladies graves ou rares (*voir section 3.1*).

2.4. Les autres dispositifs mis en place à l'échelle Européenne (17,23,32)

Bien que les ATU constituent une force du modèle français pour l'accès facilité aux médicaments innovants, ce système a parfois montré ses limites. D'une part, à cause des délais entre l'AMM et la mise à disposition effective aux patients qui sont plus longs que dans d'autres pays. D'autre part, car les procédures administratives complexes ont mené à des incompréhensions entre les différents acteurs et dans la régulation des prix.

Ainsi, à l'échelle européenne, l'EMA a mis en place différents outils pour faciliter l'accès aux patients à des médicaments innovants et ne disposants pas encore d'une AMM :

- **L'évaluation accélérée** qui a permis de réduire le délai d'évaluation des demandes d'AMM, notamment des innovations thérapeutiques de 210 jours à 150 jours.
- **L'AMM conditionnelle (*mentionnée en section 1.1.1*)** permettant l'octroi d'une AMM avant que les données complètes ne soient disponibles.
- **L'usage compassionnel** permettant aux États membres l'utilisation de médicaments n'ayant pas d'AMM dans l'indication d'intérêt pour des patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits. C'est le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) qui a la charge d'émettre un avis pour rendre les médicaments disponibles via ce dispositif.

Un exemple récent de cette flexibilité est la pandémie de COVID-19, durant laquelle les laboratoires ont recours à l'évaluation accélérée, à l'usage compassionnel et, dans certains cas, à l'AMM conditionnelle pour les médicaments impliqués dans la prise en charge de la maladie.

Dans ces deux premières parties, nous avons montré que la force du système de santé français réside dans sa capacité à concilier l'innovation médicale et la sécurité des patients, ce qui témoigne de l'engagement des autorités de santé et des laboratoires envers les patients. Cependant, ce processus rigoureux et strict, bien que nécessaire, est long et très réglementé. Les faiblesses du précédent système d'accès ont mis en lumière le besoin d'une réforme, qui se traduit par la réforme de 2021.

La suite de ce travail bibliographique présente le contexte d'apparition de la réforme de 2021 en s'intéressant particulièrement à l'Accès Précoce. L'Accès Compassionnel ne sera pas abordé dans cette thèse.

3. Améliorer l'accès au marché des médicaments innovants grâce à la réforme de l'Accès Précoce du 1er juillet 2021

3.1. La nécessité de repenser le système : contexte et présentation de la réforme

3.1.1. Contexte et justification de la réforme

Comme mentionné précédemment, en France, depuis plus de 20 ans, un patient en situation d'impasse thérapeutique peut bénéficier d'un médicament non autorisé pour l'indication concernée grâce aux dispositifs d'accès dérogatoires. Ces dispositifs sont unanimement reconnus par les patients, les professionnels de santé ainsi que les industriels. Toutefois, pourquoi une réforme est-elle nécessaire (33) ?

- Pour simplifier et unifier les procédures :

En 2020, six mécanismes différents coexistaient, chacun ayant ses propres spécificités en matière d'accès et de prise en charge. Cette pluralité de dispositifs a complexifié le système, entraînant une accumulation de règles et de contraintes pour les laboratoires et les patients. L'objectif principal de la réforme est de simplifier et unifier les procédures. Désormais, deux voies principales d'accès à l'innovation sont proposées, avec des critères d'éligibilité plus clairs pour assurer une meilleure prévisibilité des décisions (33).

- Pour accélérer les délais d'accès au traitement par les patients :

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il faut compter au minimum un an entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM (*voir section 1.2.2*). La réforme vise à réduire ces délais en simplifiant et unifiant les procédures. Les patients auront ainsi accès plus rapidement aux médicaments innovants dont ils ont besoin. Concrètement, le laboratoire recevra une réponse concernant l'AAP dans les trois mois suivant la recevabilité du dossier. Si l'AAP est accordée, le médicament devra être mis à disposition des patients dans les deux mois. L'AAP permet un accès plus rapide aux médicaments en cours de développement, tout en garantissant une prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie. En facilitant les démarches administratives et grâce à la collaboration entre l'ANSM et la HAS, qui évaluent

les demandes déposées par les industriels, ce dispositif permettra une meilleure fluidité du circuit global du médicament pour une meilleure continuité de l'accès aux soins (1,33,34).

- **Pour renforcer la connaissance scientifique :**

Un des objectifs majeurs de la réforme est d'instaurer un recueil systématique de données observationnelles et en conditions réelles d'utilisation, afin de mieux comprendre l'efficacité et les effets du médicament. L'AAP est conditionnée par le respect par le laboratoire d'un PUT-RD qui impose la collecte de données telles que l'efficacité, les effets indésirables ou encore les conditions réelles d'utilisation (13,33,34).

3.1.2. Les nouveaux dispositifs introduits par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2021

La LFSS

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) a été instaurée par la révision de la Constitution du 22 février 1996. Il s'agit d'une loi votée chaque année par le Parlement pour orienter et maîtriser les dépenses sociales de santé. Elle fixe l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM), qui détermine le montant prévisionnel à ne pas dépasser pour les dépenses de l'assurance maladie en France. L'ONDAM est un indicateur de maîtrise des dépenses, et non un budget maximal restrictif.

La LFSS a pour objectif de garantir l'équilibre financier des régimes de sécurité sociale tout en adaptant les politiques de santé et de protection sociale aux besoins actuels de la population. Avant son adoption, le projet de loi est élaboré par la Direction de la Sécurité Sociale et la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale, puis adopté en Conseil des ministres avant d'être déposée à l'Assemblée nationale, où il fait l'objet d'un examen approfondi avant le vote. C'est par ce processus que depuis 1996, le Parlement a un droit de regard sur l'équilibre financier de la sécurité sociale (35,36,37).

L'article 78 LFSS 2021 propose une refonte du système des accès dérogatoires

La pandémie de COVID-19 a mis en évidence les limites du système de régulation des médicaments en France. En réponse à cette crise, l'article 78 de la LFSS 2021, promulguée le 29 décembre 2020, a réformé le système d'accès aux médicaments afin de stimuler l'innovation

thérapeutique en France. Cette réforme, qui concerne l'Accès Précoce et l'Accès Compassionnel, vise à simplifier et harmoniser les procédures, garantir un accès rapide aux traitements et assurer la soutenabilité financière du dispositif¹⁵.

Ces nouveaux dispositifs sont entrés en vigueur le 1er juillet 2021 à la suite de la publication du décret n°2021-869 du 30 juin 2021, qui précise les modalités de demande, d'octroi, de modification, de renouvellement, de suspension ou de retrait de ces accès précoces ainsi que leur prise en charge¹⁶ (38).

Ainsi, cette loi instaure deux nouveaux dispositifs (**figure 6**) (38):

– L'Accès Précoce (AP) pré-AMM (ex-autorisation temporaire d'utilisation de cohorte – ATUc) et post-AMM (ex-prise en charge temporaire). Il concerne les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire a déposé une demande d'AMM ou une demande de remboursement de droit commun.

– L'Accès Compassionnel (AC) comprenant d'une part les autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex-Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative – ATUn) et d'autre part les cadres de prescription compassionnelle (ex-recommandation temporaire d'utilisation – RTU). Il concerne les médicaments non nécessairement innovants et qui ne sont pas initialement destinés à obtenir une AMM.

Ainsi, l'obtention d'une AAP permet l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'une AMM ou ayant une AMM, tout en permettant une prise en charge par l'Assurance maladie en amont de la prise en charge de droit commun.

¹⁵ Légifrance, *Article 78 – Loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021* [Internet], consulté le 29 septembre 2025, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373

¹⁶ Légifrance, *Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments* [Internet], JORF 30 juin 2021

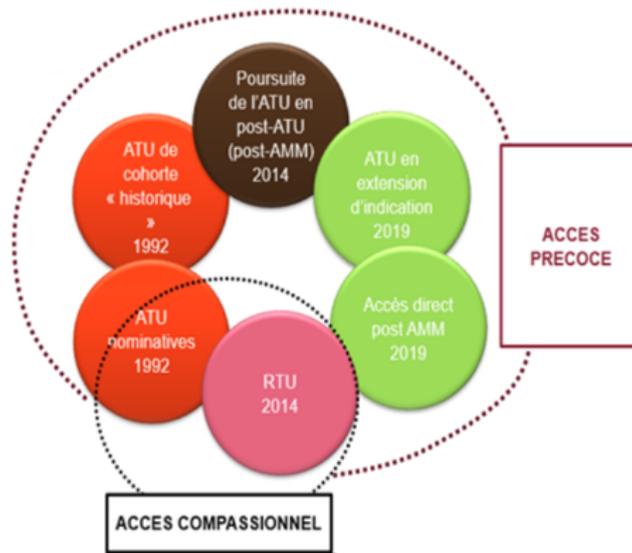


Figure 6 : Evolution des catégories d'accès dérogatoires en France faisant suite à la réforme du 1^{er} juillet 2021 (source : ministère de la Santé)

Ainsi, les anciennes autorisations temporaires d'utilisation nominative (ATUn, 1992) et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU, 2014) deviennent respectivement le nouveau dispositif de l'Accès Compassionnel. De même, l'Accès Précoce englobe désormais les anciennes autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc, 1992), les Post-ATU (2014), les ATU d'extension (2019) et l'Accès direct post-AMM (2019).

L'Accès Compassionnel ne sera pas traité dans ce travail.

3.2. Procédure et critères de l'Accès Précoce (33,39,40)

Cette section détaille les critères d'éligibilité d'un AP, ainsi que les différentes étapes du processus d'autorisation. Nous aborderons notamment les exigences imposées au laboratoire et aux médecins prescripteurs dans le cadre de ce dispositif.

3.2.1. Périmètre et critères d'éligibilité de l'AP (39, 40, 41)

L'autorisation d'accès précoce est sollicitée par le laboratoire et concerne spécifiquement les médicaments destinés à :

- **Une indication n'ayant pas encore obtenu d'AMM** et pour laquelle le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer, une demande d'AMM dans un délai maximum de deux ans après l'octroi d'une autorisation d'accès précoce. Il s'agit d'un accès précoce dit « **accès précoce pré-AMM** » ou **AP1**. La décision de la HAS est rendue après avis conforme de

l'ANSM. L'AAP pré-AMM nécessite la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD) ainsi que la transmission périodique d'un rapport de synthèse qui seront décrits ci-dessous.

→ **Une indication déjà autorisée par une AMM** mais qui n'est pas encore prise en charge dans le cadre de droit commun, et pour laquelle le laboratoire s'engage à déposer une demande d'inscription sur l'une des deux listes de médicaments remboursables. Il s'agit d'un accès précoce dit « **accès précoce post-AMM** » ou **AP2**. En post-AMM, l'accès précoce peut concerner :

- Une indication préalablement autorisée en accès précoce « pré-AMM » au titre du premier dispositif ;
- Une indication n'ayant jamais fait l'objet d'une prise en charge en accès précoce « pré-AMM » (première demande d'accès précoce post-AMM).

Le dispositif de l'Accès Précoce (AP) est réglementé par l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique. Cette autorisation est délivrée par la HAS après avis de l'ANSM à titre exceptionnel pour certains médicaments, sous réserve que les cinq conditions suivantes soient remplies (*Figure 7*)¹⁷:

1. L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées sur la base des résultats des essais cliniques ;
2. Le médicament est destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes ;
3. La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
4. Il n'existe pas de traitement approprié ;
5. Ces médicaments sont présumés innovants, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

¹⁷ Légifrance, *Article L5121-12 – Code de la santé publique* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703237



Figure 7 : Critères d’octroi de l’Accès Précoce par l’ANSM et la HAS (Infographie ANSM et HAS)

- **Critère évalué par l’ANSM**

Le premier critère concerne exclusivement les médicaments en attente d’une AMM, c’est-à-dire les accès pré-AMM (AP1). La principale mission de l’ANSM est d’évaluer la balance bénéfices/risques, c’est-à-dire, le rapport entre les bénéfices thérapeutiques et les risques associés à la sécurité d’emploi du médicament à partir des données des essais cliniques disponibles. Ce rapport doit impérativement être en faveur des bénéfices. Il s’agit ici d’un avis provisoire qui peut évoluer en fonction des nouvelles données scientifiques recueillies. L’évaluation de l’ANSM constitue ainsi le premier critère d’éligibilité. Une fois cet avis rendu, la HAS prend le relai pour évaluer les quatre autres critères (*voir figure 7 ci-dessus*) (40).

Si l’ANSM émet un avis négatif, la procédure d’évaluation est suspendue et l’AP est refusé.

- **Critères évalués par la HAS**

Chaque critère est examiné dans un cadre défini par la doctrine d’évaluation de la HAS (30,39,40).

- Une maladie grave, rare ou invalidante :

La gravité d’une maladie et son caractère invalidant sont évalués en fonction du contexte médical, des symptômes, de l’atteinte des organes, du taux de mortalité ainsi que de l’impact de la maladie sur la qualité de vie du patient. Le risque d’évolution vers une forme grave ou

invalidante est aussi pris en compte. La prévalence et l'incidence de la maladie permettent d'évaluer sa rareté (notamment selon l'article 4 de la Council Recommendation du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares).

➤ L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Ce critère évalue si le traitement peut être retardé sans danger grave pour la santé du patient, qu'il s'agisse d'un risque immédiat ou d'une évolution lente et irréversible de la maladie. Cette évaluation repose notamment sur l'existence d'un traitement alternatif approprié.

➤ L'absence de traitement approprié

Alors que l'existence d'un traitement approprié est depuis près de 30 ans un critère de refus de l'accès dérogatoire pré-AMM, ce n'est qu'à partir du 1^{er} juillet 2021 que des précisions ont été apportées.

Un traitement est jugé « approprié » s'il est :

- Recommandé au même niveau dans la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation, qu'il s'agisse d'une utilisation dans l'AMM ou hors AMM ;
- Est accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation ;
- Est pris en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation ;
- Dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes n'indiquant aucune perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

L'absence de traitement approprié permet de vérifier qu'aucune alternative thérapeutique satisfaisante n'est disponible pour le patient en pratique courante. La notion de traitement approprié est à différencier de la notion de comparateur cliniquement pertinent, utilisé par la HAS dans le cadre de l'évaluation de l'ASMR.

➤ Un médicament présumé innovant

La présomption d'innovation constitue une nouvelle condition d'entrée dans le dispositif d'AAP.

Avant le 1^{er} juillet 2021, ce critère était déjà pris en compte pour l'accès au remboursement au travers de l'ASMR. Dans le cadre de l'accès précoce, un médicament susceptible d'être innovant doit remplir les conditions suivantes :

- Une condition « absolue » : le médicament ne doit pas présenter d'inconnue majeure, notamment en matière de tolérance.
- Des conditions dites « relatives » et évaluées au regard d'un comparateur cliniquement pertinent :
 - Il s'agit d'une nouvelle approche thérapeutique susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients que ce soit en termes d'efficacité (y compris qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de parcours de soins ;
 - Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le cadre de la stratégie thérapeutique existante ;
 - Il répond à un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : formulation pédiatrique).

3.2.2. Procédure de la demande d'AAP ; évaluation de l'ANSM et décision de la HAS

Les différentes étapes de la procédure de demande d'AAP pré-AMM et post-AMM (**Figures 8 et 9**) sont présentées ci-dessous (39,40).

Le rendez-vous pré-dépôt

Ce rendez-vous est réservé aux demandes d'AAP pré-AMM et n'est pas obligatoire, mais il va permettre au laboratoire pharmaceutique d'échanger sur l'éligibilité de la demande avec le Service d'Evaluation des Médicaments de la HAS. Les critères discutés incluent le dossier de l'AP, le calendrier à respecter et les données nécessaires pour le PUT-RD. Ce rendez-vous n'équivaut pas à une évaluation formelle et ne préjuge pas des décisions futures de l'ANSM et de la HAS.

Afin de disposer d'un rendez-vous pré-dépôt, le laboratoire doit fournir une vue d'ensemble des données disponibles au moment de la demande. Ainsi, cela permettra au laboratoire d'anticiper au mieux l'évaluation de l'ANSM et la décision de la HAS ainsi que le choix des données qui seront recueillies dans le cadre du PUT-RD. Il doit être effectué dans un délai de

2 à 3 mois avant la date envisagée de dépôt. La demande de rendez-vous s'effectue sur la plateforme en ligne **SESAME** en renseignant notamment les informations suivantes : indication revendiquée, date prévisionnelle de demande d'AMM, essais cliniques en France, nombre estimé de patients/an traités pour l'indication. La HAS répond dans un délai de 8 à 10 jours. Si la réponse est positive, le laboratoire peut choisir un créneau pour le rendez-vous. Durant ce créneau, le laboratoire présente le médicament, les aspects réglementaires, les études cliniques en cours, ainsi qu'un argumentaire justifiant de l'éligibilité de la demande à chaque critère de l'AP.

Le rendez-vous peut être refusé si une demande précédente pour la même indication a été rejetée ou si la demande est trop anticipée par rapport à la date de dépôt envisagée (39).

La demande d'AAP par l'industriel auprès de la HAS

Le laboratoire doit soumettre sa demande d'AAP en ligne sur la plateforme SESAME. Il devra remplir un « dossier type » disponible sur le site de la HAS en veillant à télécharger la dernière version disponible. En parallèle du dépôt du dossier, le laboratoire doit fournir plusieurs documents, notamment, le projet de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et l'étiquetage, ou encore le projet de PUT RD dont le modèle est également disponible sur le site de la HAS (39,40,42).

Processus de décision

Afin d'être considérée comme complète et permettre l'instruction du dossier, la demande d'AAP doit comporter les éléments définis dans l'article R.5121-68 du CSP¹⁸.

Ainsi, la HAS, dispose de dix jours suivant la soumission du dossier pour vérifier sa conformité. Si le dossier est complet, la HAS délivre un accusé de réception contenant le numéro attribué via la plateforme SESAME. Cet accusé marque le début du délai réglementaire, tel que précisé dans l'article R.5121-69 du CSP¹⁹. En cas de dossier incomplet, le laboratoire sera informé et disposera de 20 jours pour soumettre les documents manquants.

¹⁸ Légifrance, *Article R5121-68 – Code de la santé publique* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761549

¹⁹ Légifrance, *Article R5121-69 – Code de la santé publique* [Internet], consulté le 29 septembre 2024, disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045166690

Une fois l'accusé de réception délivré, la HAS et l'ANSM débutent l'instruction du dossier pour les AP pré-AMM. Durant l'instruction du dossier, le laboratoire peut être sollicité afin d'être entendu par la CT. Pendant toute la durée de l'instruction du dossier, le laboratoire s'engage à transmettre sans délai toute information pouvant influencer l'évaluation de la demande. La HAS peut suspendre le délai d'instruction pour une période maximale de 45 jours, conformément à l'article R.5121-68 du CSP (39,40).

❖ **Avis conforme de l'ANSM :**

Comme mentionné en *section 3.2.1*, pour les demandes concernant des AAP pré-AMM, l'ANSM est responsable de l'évaluation du critère suivant : *l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques dans l'indication donnée*. Si l'ANSM émet un avis favorable le médicament pourra poursuivre l'examen de sa demande auprès de la HAS (39,40).

❖ **Décision de la HAS (39,40) :**

Conformément à l'article L. 5121-12 du CSP, avant de prendre sa décision finale, la CT émet un avis concernant les quatre autres critères et examine leur conformité par rapport au dossier et à la doctrine de la HAS.

Avant d'émettre son avis, la CT peut choisir d'auditionner des patients ou des industriels ayant soumis la demande. En effet, la décision d'AAP est susceptible d'être accompagnée d'une prise de risque pour le patient, supérieure à celle admise dans le cadre de l'évaluation pour l'accès au remboursement et particulièrement pour les demandes pré-AMM.

Après avoir pris connaissance de l'avis de la CT et, le cas échéant, de l'ANSM (pour les demandes pré-AMM), le Collège de la HAS prend la décision finale. Cette décision inclut l'avis de la CT, l'avis de l'ANSM (accompagné du RCP, de la notice et de l'étiquetage), ainsi que le PUT-RD.

Conformément à l'article R.5121-69 du CSP, la HAS dispose de trois mois à compter de l'accusé de réception pour rendre sa décision. Pour garantir des conditions d'AP satisfaisantes, la HAS réalise une évaluation continue des critères d'éligibilités en se basant sur les données cliniques disponibles à tout moment. Cette évaluation est considérée comme

temporaire et est susceptible d'évoluer en fonction des nouvelles données sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

Les figures 8 et 9 ci-dessous décrivent les différentes étapes dans l'instruction des accès précoces pre-AMM (AP1) et post-AMM (AP2) :

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT AVANT AMM

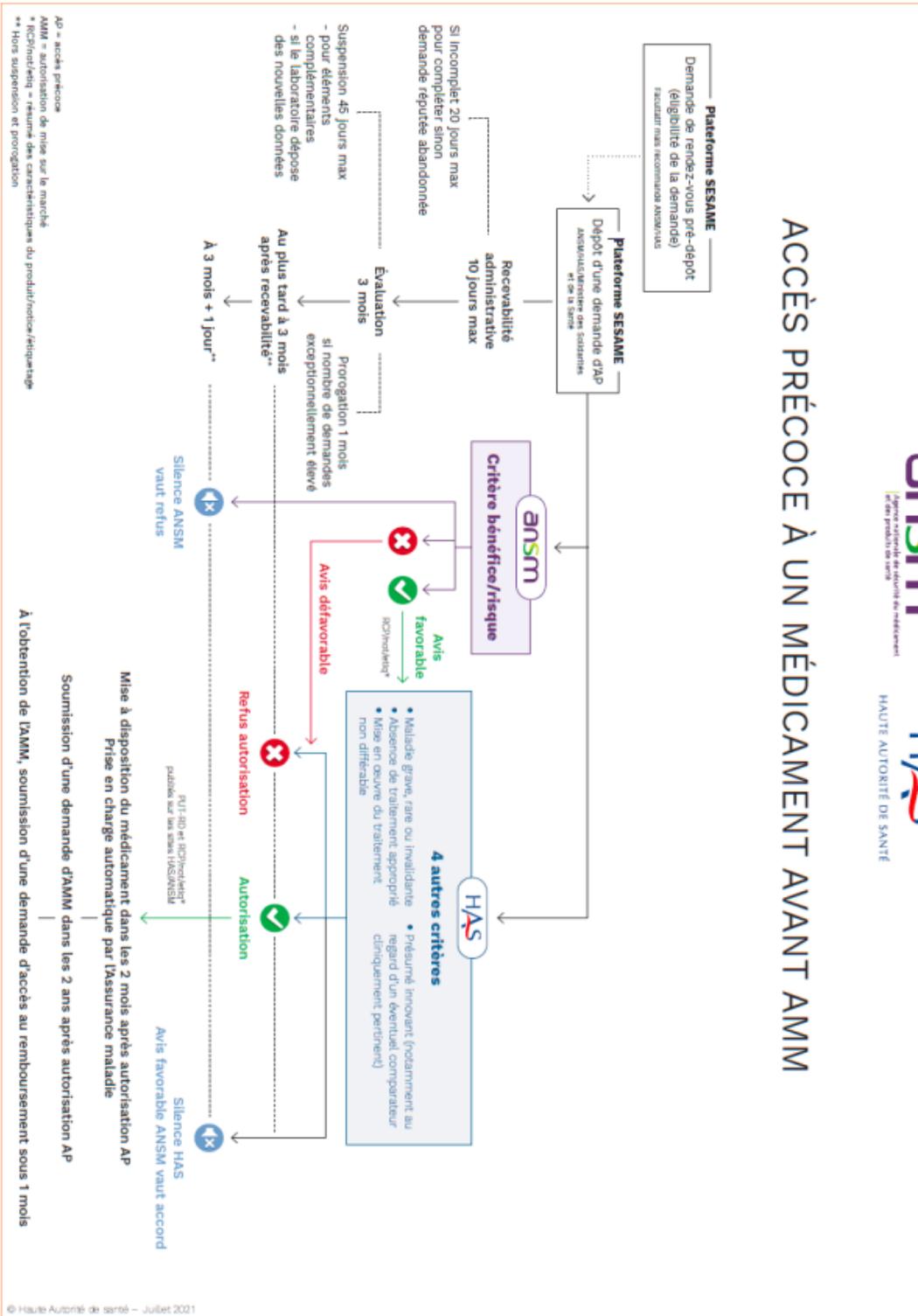


Figure 8 : Procédure de demande d'accès précoce Pré- AMM (source : infographie ANSM et HAS)

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT APRÈS AMM

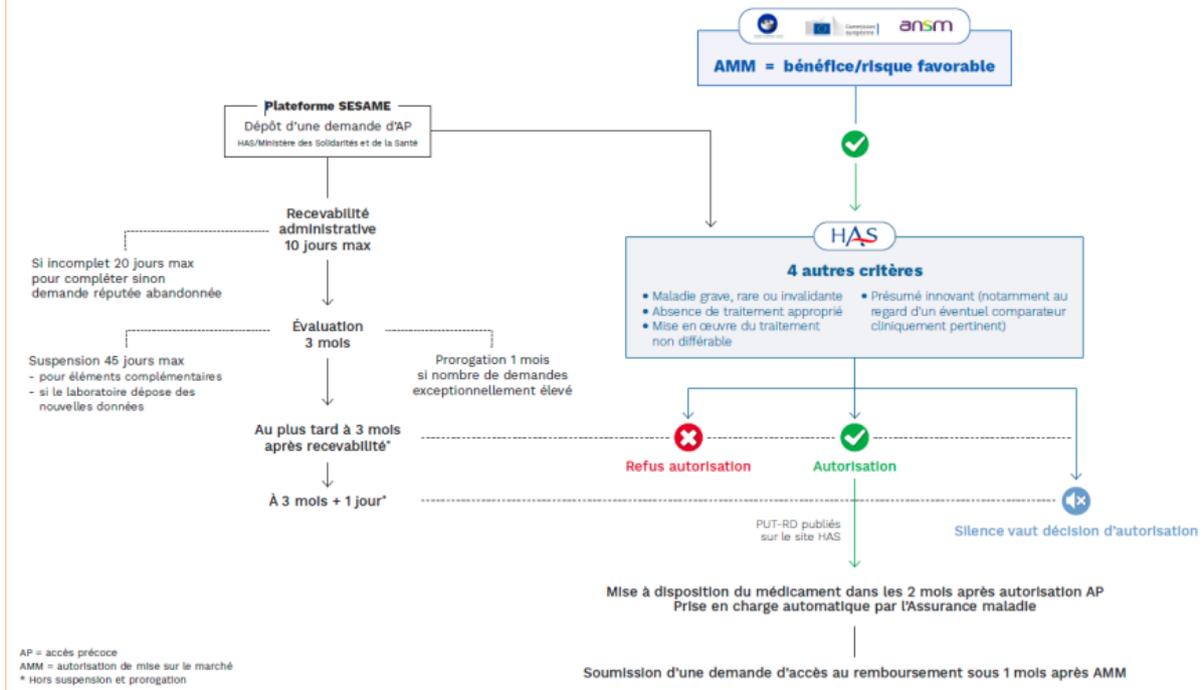


Figure 9 : Procédure de demande d'accès précoce Post- AMM (source : infographie ANSM et HAS)

3.3. Rôles et responsabilités des différentes parties prenantes du dispositif (39,40,41):

3.3.1. Rôle des associations de patients

À la suite de l'accusé de réception du dossier d'AAP complet, les associations de patients sont informées de l'avancement via le site de la HAS. Leur rôle consiste à transmettre leurs observations sur le traitement afin d'affiner l'évaluation. De plus, l'ANSM et la HAS ont la possibilité d'inviter les associations de patients à être entendues par la CT lors de la procédure d'instruction du dossier. Conformément à l'article R. 5121-69-1 du CSP, elles peuvent aussi être interrogées sur le projet de PUT-RD.

3.3.2. Les engagements du laboratoire et le suivi

La nouvelle réforme de l'APP impose aux laboratoires pharmaceutiques de nouvelles responsabilités, renforçant ainsi leur engagement lors de l'octroi de l'AAP (*voir figure 10*).



Figure 10 : Engagements du laboratoire pharmaceutique après l'octroi de l'AAP (HAS)

Le laboratoire aura différentes responsabilités dans le cadre d'un accès précoce, qui sont listées dans l'annexe 1 du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et Recueil de Données en vie réelle (PUT-RD). Le laboratoire doit émettre un avis favorable ou non au prescripteur et pharmacien de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) en s'assurant que les patients soient éligibles au traitement. Il garantit la continuité du traitement en fournissant les commandes à la PUI et en gérant le suivi de lots. De plus, il doit recueillir les données en lien avec le PUT-RD et rédiger un rapport de synthèse et un projet de résumé destinés à l'ANSM, la HAS et au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Le laboratoire finance le recueil des données patients, d'efficacité et de sécurité, et s'assure de l'intégralité, la protection et la qualité de celles-ci. Enfin, il est responsable de la sécurité du médicament et collecte tous les effets indésirables déclarés (19).

En effet, en réalisant une demande d'AAP, le laboratoire s'engage à :

- Mettre le médicament à disposition des patients dans les deux mois suivant l'AAP
- Déposer une demande d'AMM dans les deux ans suivant l'octroi de l'AAP

- Soumettre une demande de remboursement dans le mois suivant l'obtention de l'AMM
- S'assurer du recueil de données en vie réelle via le PUT-RD
- Etablir des conventions signées avec les établissements de santé pour faciliter le recueil de données par les prescripteurs
- Transmettre sans délai toutes nouvelles données pouvant entraîner une modification des critères d'éligibilité
- Accompagner les prescripteurs dans la saisie et le suivi des collectes de données en vie réelle

Elargissement des données recueillies et communication de nouvelles données grâce au PUT-RD (13,30,39,40) :

Les modalités de suivi des patients, incluant les données recueillies, sont formalisées dans le cadre du PUT-RD dont le dossier type est disponible sur le site de la HAS.

Le laboratoire est responsable du traitement des données et en assure la conformité réglementaire. Les médecins prescripteurs et pharmaciens participent au recueil et à la transmission des informations au laboratoire. Ces données ne remplaceront pas celles d'un essai clinique mais sont collectées dans le cadre du traitement du patient.

Les objectifs du PUT-RD sont les suivants :

- Fournir aux prescripteurs, pharmaciens et patients toutes les données pertinentes sur le médicament et son utilisation
- Organiser la surveillance des patients
- Recueillir des données concernant les conditions d'utilisation du médicament, son efficacité, les effets indésirables et d'autres informations pertinentes, afin de transmettre ensuite un rapport périodique de synthèse à la HAS et l'ANSM pour le suivi global du médicament.

En complément du PUT-RD, l'exploitant doit désormais élaborer, à intervalles réguliers définis dans le PUT-RD, un rapport de synthèse obligatoire. Ce rapport inclut toutes les informations susceptibles de modifier le rapport bénéfices/risques. Le résumé de ce rapport sera rendu public sur le site internet de l'ANSM.

Ainsi, en acceptant le traitement, le patient consent à accepter le recueil de données le concernant (qualité de vie, effets indésirables éventuels...). Ces données sont recueillies dans

le respect du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), des conditions fixées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée. Les données des patients permettront d'effectuer une évaluation continue des critères liés à l'AAP et notamment le critère de présomption d'efficacité et de sécurité du médicament. Ces données seront aussi utilisées ultérieurement pour la prise en charge du traitement par l'Assurance Maladie. Elles pourront aussi être utilisées à des fins de recherche.

Le médecin prescripteur et le laboratoire sont responsables de collecter et analyser ces données et de rédiger les rapports transmis aux agences de santé. Un CRPV est également désigné pour assurer un suivi national de l'AAP et recevra également les rapports de synthèse et jouera un rôle d'expert dans leur analyse. Ce document est susceptible d'être adapté en cours d'AAP s'il y a une modification de l'évaluation du rapport bénéfices/risques.

Les collectes de données nécessitent une déclaration de conformité auprès de la CNIL conformément aux exigences réglementaires en vigueur. Les prescripteurs devront remettre aux patients un document d'information sur leurs droits relatifs aux données personnelles. Ces données sont collectées grâce à 4 fiches (de demande de traitement, de première administration, de suivi, et de fin de traitement).

Pour recueillir des données de qualité, l'ANSM recommande de limiter le nombre de variables à collecter aux (30,39,40) :

- Caractéristiques des patients et prescripteurs : Age, sexe, poids, année de naissance des patients, leurs comorbidités ainsi que leur bilan biologique d'intérêt. Concernant les médecins, il est intéressant de recueillir leur spécialité, zone géographique d'activité et type d'établissement.
- Conditions d'utilisation : La posologie, la durée et la fréquence d'administration, les traitements concomitants, les interruptions de traitement si applicable.
- Données d'efficacité et de tolérance dans le cadre d'un AAP pré-AMM : L'objectif ici n'est pas de démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament mais d'obtenir les premières données en condition de vie réelle. Il s'agit de collecter les données suivantes :
 - Des données de mortalité.
 - Le critère de jugement principal de l'étude pivot, dès lors que sa collecte est possible en routine et intégrée au parcours de soin du patient.

- Un questionnaire destiné au patient, le PROMs (Patient Reported Outcome Measures), qui permet de collecter des données permettant d'analyser la qualité de vie et/ou toute autre mesure pertinente pour les patients.
- Données d'efficacité et de tolérance dans le cadre d'un AAP post-AMM
- Pharmacovigilance : Les effets indésirables sont déclarés grâce aux fiches du PUT-RD, si un effet indésirable est déclaré directement par un professionnel de santé au laboratoire, celui-ci doit être enregistré dans sa base de données, puis le déclarer à Eudravigilance sous 15 jours pour un cas grave et 90 jours pour un cas non grave.

Conditions de suspension ou de retrait

Conformément à l'article R5121-72, cela peut être réalisé :

- **Par les agences** : l'AAP peut être retirée ou suspendue par la HAS si les conditions d'éligibilité ne sont plus remplies ou si le laboratoire ne respecte pas les engagements décrits ci-dessus, sur demande de l'ANSM pour un motif de santé publique ou en cas de détérioration de la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament. La durée maximale de suspension est de 3 mois.
- **Par l'industriel** : Si le laboratoire souhaite retirer son AAP, il doit faire une demande à la HAS via la plateforme SESAME en indiquant les raisons (39,40).

3.4. Bilan et perspectives d'évolution trois ans après la mise en place de la réforme

3.4.1. Un bilan positif après la mise en place de la réforme (43):

Les AAP concernent des médicaments présumés innovants et répondants à des besoins thérapeutiques non couverts pour des patients atteints de maladies graves, rares ou invalidantes et dont le traitement ne peut être différé.

Depuis le 1^{er} juillet 2021, l'AAP aux médicaments innovants est accordée par la HAS après avis de l'ANSM sur leur profil d'efficacité et de sécurité. Dix mois après l'entrée en vigueur de cette réforme prévue par la LFSS en 2021, la HAS et l'ANSM ont réalisé un premier bilan de ce dispositif qui s'avère positif.

A date du bilan, près de 100 demandes (pré-AMM et post-AMM) ont été déposées par les laboratoires pharmaceutiques auprès de la HAS. Les évaluations et les décisions sont rendues dans un délai court (60 jours en moyenne) et 40 médicaments ont été rendus accessibles. La première aire thérapeutique concernée est l'oncologie, suivi des maladies infectieuses et de l'endocrinologie. En effet, dans 80% des cas la demande a abouti à un octroi d'AAP.

Par exemple, la HAS a accordé des AAP pour le Trodelvy et Keytruda, qui sont des médicaments bénéficiant à des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif ou au Ronapreve étant un traitement efficace sur le variant Delta de la Covid-19.

Un autre rapport couvrant la période du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2023 met en avant qu'il s'agit d'un dispositif de plus en plus sollicité par les industriels. Ce rapport a récemment été mis à jour couvrant maintenant la période du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2024 (*voir figure 11*).

En effet, plus de 250 demandes d'AAP ont été déposées en trois ans et le nombre de demandes s'accroît au cours du temps avec plus d'une centaine de rendez-vous pré-dépôt d'accompagnement des industriels réalisés conjointement par le service d'évaluation de la HAS et l'ANSM. On estime que sur la période donnée, ce dispositif a bénéficié à plus de 120 000 patients en situation d'impasse thérapeutique. De plus, le délai de décision est plus rapide que celui fixé par la loi. Le délai d'instruction réglementaire des dossiers est fixé à 90 jours pour

permettre un accès plus rapide et les délais médians d'évaluation sont de 78,5 jours pour les premières demandes.

Par ailleurs, ce dispositif permet un accès à la prise en charge avant le droit commun, car les médicaments autorisés le restent en moyenne 13 mois (407 jours) avant d'être inscrits sur les listes de remboursement à compter de l'obtention de l'AP.

Les résultats du rapport confirment qu'il s'agit d'un outil permettant d'accélérer l'accès à des médicaments innovants. En effet, les produits ensuite évalués dans le cadre du droit commun et apportant un progrès thérapeutique conséquent (ASMR de niveau I à III) étaient pour 80% d'entre eux déjà disponibles en accès précoce. Les aires thérapeutiques identifiées par les accès précoces relèvent majoritairement du domaine de l'oncologie-hématologie, suivi par l'infectiologie. Enfin, 71% des demandes d'AP ont eu une réponse favorable.

Il est également pertinent de présenter les critères ayant conduit au refus. Selon le rapport de la HAS, sur la période du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2023, le Collège de la HAS a émis 27 refus d'AAP (11 refus concernaient une première demande d'AAP pré-AMM, 16 une première demande d'AAP post-AMM). Les critères d'éligibilité non remplis ont été (plusieurs critères peuvent être non remplis pour une seule décision) :

- Le médicament doit être destiné à traiter une maladie grave, rare ou invalidante (1 décision)
- L'absence de traitement approprié (17 décisions)
- L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement (19 décisions)
- Le caractère présumé innovant (19 décisions)
- Pour les demandes pré-AMM, l'ANSM n'a pas pu attester d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité pour 4 des 11 spécialités ayant fait l'objet d'un refus pour diverses raisons.

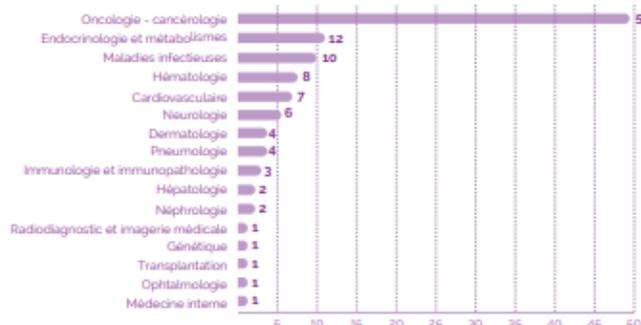
288 décisions d'accès précoce tous motifs confondus



172 décisions rendues pour les premières demandes



Aires thérapeutiques premières demandes décisions favorables (n=122) :



Données du 01/07/2021 au 31/06/2024

Figure 11 : Bilan de la réforme couvrant la période du 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2024 (Infographie HAS)

Ainsi, trois ans après l'entrée en vigueur de la réforme, la HAS, l'ANSM et le ministère de la santé dressent un bilan positif et mettent en lumière des axes d'amélioration.

3.4.2. Evolution du dispositif et pistes d'améliorations

Les résultats de l'ANSM ainsi que les divers articles publiés jusqu'à présent ont également permis d'émettre des suggestions d'amélioration.

L'importance de minimiser la prise de risques pour les patients :

En effet, à ce stade, l'innovation et l'apport clinique pour le patient sont présumés et non avérés. Bien qu'ils soient encourageants, les résultats sont préliminaires. Pour cela, la HAS rappelle l'importance des données de développement cliniques disponibles au moment de l'octroi temporaire de l'AAP. En outre, le plan développement clinique s'engage à mettre à disposition des données solides permettant d'établir la place dans la stratégie thérapeutique du produit concerné au moment de la procédure de droit commun (43).

L'amélioration continue de la collecte des données par les établissements de santé :

Les différentes évolutions apportées par la réforme concernant le suivi des patients reflètent le souhait de renforcer le recueil des données pendant la période de l'AP mais engendrent aussi des difficultés. L'augmentation des exigences sur les données collectées souligne un besoin de ressources supplémentaires pour les établissements de santé.

Face à cela, différents moyens ont déjà été mis en place. Tout d'abord, il existe une nouvelle version simplifiée du PUT-RD dont le nouveau modèle a été édité en mai 2023. Ensuite, par la promotion d'utilisation des sources de données déjà existantes et mobilisables pour ces collectes tels que les registres. Pour cela, la HAS a mis en place un tableau reprenant l'ensemble des PUT-RD déjà validés sur son site internet (30,43).

Faciliter l'information des prescripteurs et simplifier les démarches :

Il paraît indispensable que les prescripteurs aient accès à une information complète sur les différents dispositifs d'accès dérogatoires afin d'éviter des biais d'inclusion de patients ou des inégalités d'accès entre territoires et établissements de santé. Cependant la nouvelle réforme pourrait rendre plus difficile l'accès à l'information car elle prévoit maintenant la coordination de deux instances, la HAS et l'ANSM.

Pour faire face à cela, la HAS publie sur son site les décisions d'autorisation, de refus, retrait, suspension, renouvellement, modification d'AAP et les résumés des rapports de synthèse. La HAS a également mis à disposition un tableau de bord dynamique permettant de suivre l'activité et les délais d'évaluation des médicaments. Ce tableau est régulièrement mis à jour et permet de connaître le nombre de demandes en cours ou déjà traitées, ainsi que les décisions rendues selon les aires thérapeutiques.

L'ANSM quant à elle, a réalisé un référentiel unique des spécialités en accès dérogatoire regroupant les renseignements utiles sur les médicaments disponibles dans ce cadre. Enfin, la liste des AAP en cours, finies, suspendues et retirées est également disponible sur le site du

ministère. Cela permet de répondre à un des objectifs premiers ayant mené à la réforme des accès dérogatoires : simplifier les démarches de l'accès à l'innovation thérapeutique (3,25,30,43).

Assurer la pérennité de la prise en charge :

Dès que l'AAP est octroyée, un principe de prise en charge automatique est appliqué. Néanmoins, au terme de l'accès dérogatoires, ce critère de prise en charge de droit commun entraîne un risque de prise en charge plus limitée. L'arrêt de la prise en charge est prévu en cas d'arrêt de l'autorisation ou en cas de refus d'inscription aux listes de remboursement.

Pour limiter l'interruption, la prise en charge est maintenue pendant 3 mois même si la spécialité n'est pas inscrite au remboursement (30).

Evolution de la doctrine de la HAS :

La doctrine et les principes d'évaluation de la HAS ont évolués.

Dans un premier temps, La HAS définie dans la nouvelle version de la doctrine des critères et sous-critères affinés pour juger de la présence ou non d'un traitement approprié grâce à l'expérience acquise sur les premiers dossiers.

La seconde modification majeure de la doctrine porte sur la présomption d'innovation. Désormais, pour qu'un médicament soit considéré comme innovant dans le cadre d'une AAP, il doit remplir les trois conditions suivantes :

- Constituer une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients ;
- Disposer d'un plan de développement adapté et présenter des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- Combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

Face à la diversité des situations cliniques rencontrées depuis la mise en place de la réforme, la HAS conclue qu'il est impossible d'émettre une définition unique de la présomption d'innovation. Ainsi, chaque cas est évalué en tenant compte des spécificités de certains domaines thérapeutiques, en particulier pour les pathologies présentant une forte morbidité et mortalité

En conclusion, ce travail bibliographique met en lumière la capacité et de l'engagement du système de santé français à intégrer rapidement l'innovation thérapeutique, en permettant aux patients un accès précoce à des traitements avancés dans des circonstances exceptionnelles. La réforme du 1er juillet 2021 s'inscrit dans la continuité des dispositifs préexistants en les simplifiant, tout en optimisant certains paramètres clés, comme les délais d'instruction, et ce, malgré l'intervention concomitante de l'ANSM et la HAS. Ce dispositif rencontre un succès auprès des industriels qui en font un usage de plus en plus fréquent.

Toutefois, plusieurs défis demeurent, tels que la complexité du recueil de données patients, et l'incertitude concernant la pérennité de la prise en charge à long terme. Ces enjeux soulignent la nécessité d'une évaluation continue et d'ajustements possibles dans l'avenir pour renforcer l'efficacité du nouveau dispositif (43).

PARTIE II – ENQUETE

La deuxième partie de ce travail consiste à diffuser un questionnaire semi-quantitatif auprès des acteurs de terrain de la réforme.

1. Objectif

L'objectif principal du questionnaire est **de recueillir les opinions et les retours d'expérience des parties prenantes au dispositif afin de compléter et enrichir les résultats obtenus dans la partie bibliographique**. Cette approche permet de croiser les données théoriques avec les perspectives pratiques, offrant ainsi une analyse plus complète et nuancée de la réforme.

Ensuite, il y a plusieurs objectifs spécifiques :

- Evaluer la **perception générale**, c'est-à-dire identifier comment les professionnels du secteur perçoivent la réforme en termes de bénéfices et de limites.
- **Identifier les points positifs** : recueillir des réponses sur les aspects positifs de la réforme et déterminer si les objectifs sont atteints.
- **Mettre en lumière les limites**, en documentant les défis rencontrés lors de la mise en œuvre de la réforme.
- Proposer des **axes d'amélioration** : suggérer des recommandations pour optimiser la mise en œuvre et l'efficacité de la réforme.

2. Matériel et Méthode

2.1. Conception et diffusion du questionnaire

Pour répondre à ces objectifs, un questionnaire semi-quantitatif a été créé à partir de l'outil Google Forms. Ce questionnaire est anonyme et accompagné d'une notice (voir **Annexe 3**), et a été diffusé sur LinkedIn du 1^{er} juin au 21 juillet 2024. Il comprenait 6 parties, dont 14 questions à choix multiples avec 3 options à champ libre pour recueillir des verbatims. La méthode semi-quantitative permet de combiner des données quantitatives qui facilitent l'analyse avec des perspectives qualitatives plus diversifiées.

2.2. Objectif de chaque partie

Dans cette section, nous allons détailler la construction et les objectifs de chaque partie du questionnaire dans le but de faciliter, ensuite, la présentation et la compréhension des résultats.

Partie 1 : Généralités

Cette première section comporte trois questions à choix multiples destinées à caractériser la population des répondants afin de limiter les biais.

Partie 1: Généralités

Dans quel type de secteur de la santé travaillez-vous? (plusieurs réponses sont possibles)

- Médecin prescripteur
- Professionnel de l'officine
- Professionnel hospitalier
- Industrie pharmaceutique
- Agence de santé
- Patient et/ou Association de patients
- Etudiant
- Other: _____

Depuis combien de temps travaillez-vous dans le secteur de la santé ?

- Moins de 5 ans
- Plus de 5 ans

Avez-vous déjà eu recours au nouveau dispositif de l'accès précoce ?

- Oui
- Non

Partie 2 : Niveau de connaissance et de formation des professionnels de santé

Cette seconde partie comprend également trois questions à choix multiples. Elle vise à estimer le niveau de connaissance des répondants sur la réforme et leurs besoins en formation. Nous avons choisi ici d'utiliser une échelle qui permet une gradation dans les réponses en restant simple et clair. Nous avons inclus une option « Ne pas répondre » afin de ne pas dissuader certains répondants de poursuivre le questionnaire.

Partie 2: Niveau de connaissance et de formation des professionnels de santé

Etes vous familier avec les détails de la réforme des Accès Précoces ?
(Echelle de 1 à 5, 1 n'étant pas du tout familier et 5 étant très familier)

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="radio"/> |

Avez-vous bénéficié d'une formation concernant les changements en pratique imposés par la réforme ?

- Oui
- Non
- Ne pas répondre

Souhaiteriez-vous bénéficier d'une formation?

- Oui
- Non
- Ne pas répondre

Partie 3 : Changements perçus par les professionnels de santé après trois ans de réforme

Dans cette troisième partie, trois questions à choix multiples fermées (oui/non) permettent d'évaluer si les objectifs principaux de la réforme, simplification du dispositif ; réduction des délais d'instruction des dossiers et amélioration de l'accès aux médicaments, ont été atteints. Nous avons inclus l'option « Ne pas répondre » pour les mêmes raisons que précédemment expliquées.

Partie 3: Changements perçus par les professionnels de santé 3 après la mise en place de la réforme

Pensez-vous que la réforme a rendu le dispositif plus clair et a amélioré la compréhension de son fonctionnement ?

- Oui
- Non
- Ne pas répondre

Selon vous, cette réforme répond t-elle aux besoin des patients en améliorant l'accès à l'innovation thérapeutique et en accélérant les procédures ?

- Oui
- Non
- Ne pas répondre

Avez-vous perçu un changement dans la manière dont la solidarité collective prend en charge les médicaments suite à cette réforme ?

- Oui
- Non
- Ne pas répondre

Partie 4 : Identifier les forces du nouveau dispositif

Cette section comporte deux questions : la première évalue l'amélioration du processus d'accès dérogatoire (sur une échelle de 1 à 5), la seconde permet de sélectionner les impacts positifs de la réforme parmi plusieurs propositions. Nous avons ajouté une option « autre » avec un champ libre afin de permettre aux répondants de suggérer une éventuelle force du dispositif qui n'aurait pas été mentionnée dans la littérature existante.

Partie 4: Identifier les forces du nouveau dispositif

Dans quel mesure la réforme de l'Accès Précoce a-t-elle amélioré le processus d'accès dérogatoire des médicaments innovants ?
(Echelle de 1 à 5, 1 étant très peu amélioré et 5 étant très amélioré)

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>				

Selon vous, quels sont les point positifs de ce nouveau dispositif ?
(plusieurs réponses sont possibles)

- Accélération des procédures d'approbation
- Amélioration de la communication entre les différents acteurs du système
- Réduction des coûts
- Facilitation des processus
- Ne pas répondre
- Other: _____

Partie 5 : Identifier les limites du nouveau dispositif

La cinquième partie vise à identifier les limites et les obstacles du nouveau dispositif, avec une option « autre » pour recueillir des réponses non couvertes par les propositions.

Partie 5: Identifier les limites du nouveau dispositif

Quels sont les principaux défis et difficultés auxquels les différentes parties prenantes du nouveau dispositif sont confrontées ? (plusieurs réponses sont possibles)

- Des délais de traitement longs
- Un manque de clarté du dispositif
- Une difficulté dans le recueil des données de vie réelle
- Des exigences réglementaires complexes
- Ne pas répondre
- Other: _____

Partie 6 : Retour général

Enfin, cette section permet de recueillir une évaluation globale de la réforme à l'aide d'une échelle de 1 à 5, suivie d'une question ouverte pour des commentaires ou suggestions supplémentaires.

Partie 6: Retour général

Globalement, comment évalueriez-vous l'impact de la réforme de l'accès précoce sur les différentes parties prenantes du dispositif ? (échelle de 1 à 5, 1 étant très négatif et 5 très positif)

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="radio"/> |

Avez-vous des commentaires supplémentaires ou des suggestions que vous souhaiteriez partager ?

Your answer

3. Résultats

Dans cette section, les résultats sont présentés par thématique, tels qu'ils ont été rapportés par les répondants, avec une restitution fidèle des verbatims pour les réponses ouvertes. Ces résultats seront discutés et analysés en partie **4. Discussion** afin d'enrichir la revue bibliographique.

Entre le 1^{er} juin 2024 et le 21^{er} juillet 2021 la publication sur LinkedIn a généré environ 2800 impressions et 35 personnes ont répondu au questionnaire.

3.1. Partie 1 : Généralités

Les répondants proviennent de divers secteurs de la santé, les résultats montrent que parmi les 30 répondants à la première question :

- Plus de la moitié des participants sont des professionnels de l'industrie pharmaceutiques (18 voix, 60%), et 30%, soit 9 personnes, sont des professionnels hospitaliers.
- Les autres catégories incluent 6.7%, d'officinaux, et 3.3% d'étudiants et internes en pharmacie respectivement.
- Aucune réponse n'a été recueillie par les agences de santé, les médecins prescripteurs et les patients (*voir figure 12*).

Dans quel type de secteur de la santé travaillez-vous? (plusieurs réponses sont possibles)

30 réponses

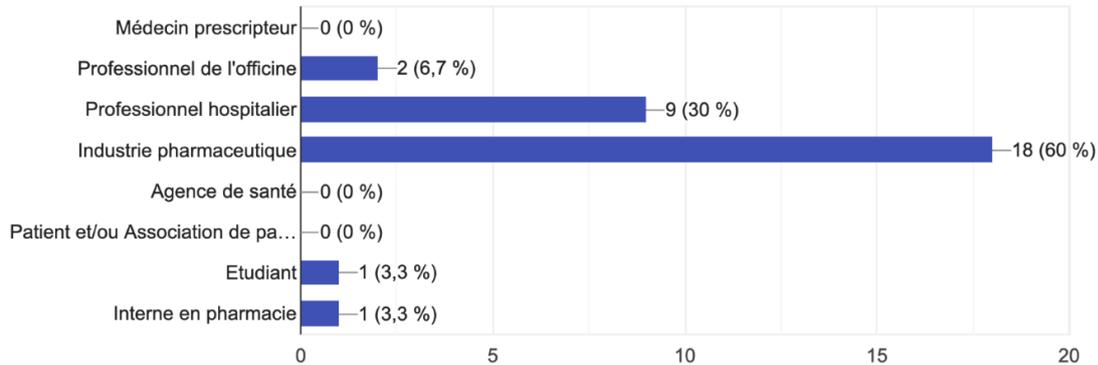


Figure 12 : Répartition des répondants par secteur d'activité

Concernant l'expérience professionnelle dans le domaine de la santé :

- 53.3% (16 voix) des répondants déclarent travailler dans ce domaine depuis plus de 5 ans,
- 46.7% (14 voix) y travaillent depuis moins de 5 ans.

Cette répartition offre une perspective équilibrée entre une expérience récente et une expérience plus établie pour une vision plus globale de l'impact de la réforme (*voir figure 13*).

Depuis combien de temps travaillez-vous dans le secteur de la santé ?

30 réponses

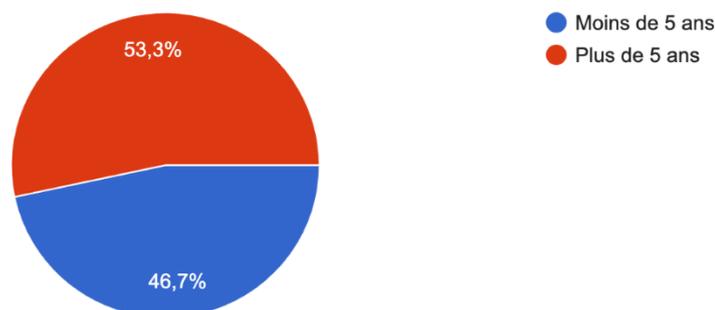


Figure 13 : Distribution du temps travaillé dans le secteur de la santé parmi les répondants

L'usage du dispositif est réparti comme suit : 43.3% (13 voix) des répondants n'y ont pas eu recours, tandis que 56.7% (17 voix) l'ont déjà utilisé (*voir figure 14*).

Avez-vous déjà eu recours au nouveau dispositif de l'accès précoce ?
30 réponses

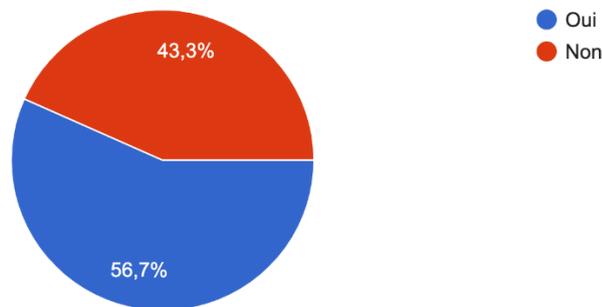


Figure 14 : Proportion de répondant ayant déjà eu recours au dispositif d'AP

3.2. Partie 2 - Niveau de connaissance et de formation des professionnels de santé

Les répondants ont évalué leur niveau de connaissance concernant les changements imposés par la réforme sur une échelle de 1 (très faible) à 5 (très élevé). Les résultats montrent une disparité dans la répartition des notes dans les niveaux extrêmes (*figure 15*) :

- Une majorité des répondants estime leurs connaissances à un niveau élevé avec 8 répondants (26,7) qui ont attribué une note de 5 et une note de 4.
- Une proportion de 23,3% a attribué la note moyenne de 3, indiquant une connaissance intermédiaire.
- 1 seul répondant (3,3%) a attribué une note de 2,
- 6 répondants (20%) ont sélectionné la note de 1.

Lorsqu'il leur a été demandé s'ils avaient bénéficié d'une formation sur les changements imposés par la réforme, la répartition des réponses a été la suivante (*figure 16*) : La majorité des répondants, soit 66.7% (20 voix), n'a pas bénéficié de formation sur la réforme, et 53.3% (16 voix) souhaiterait en recevoir une (*voir figure 17*).

Etes vous familier avec les détails de la réforme des Accès Précoces ? (Echelle de 1 à 5, 1 n'étant pas du tout familier et 5 étant très familier)

30 réponses

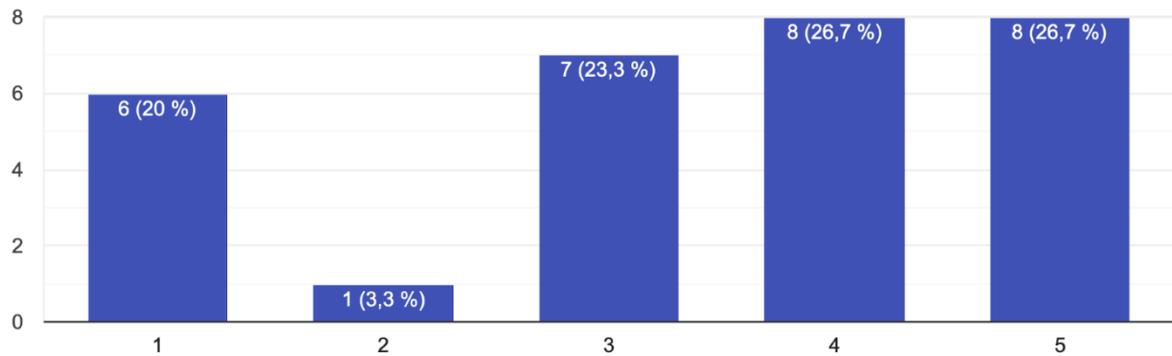


Figure 15 : Évaluation du niveau de connaissances des répondants sur une échelle de 1 à 5

Avez-vous bénéficié d'une formation concernant les changements en pratique imposés par la réforme ?

30 réponses

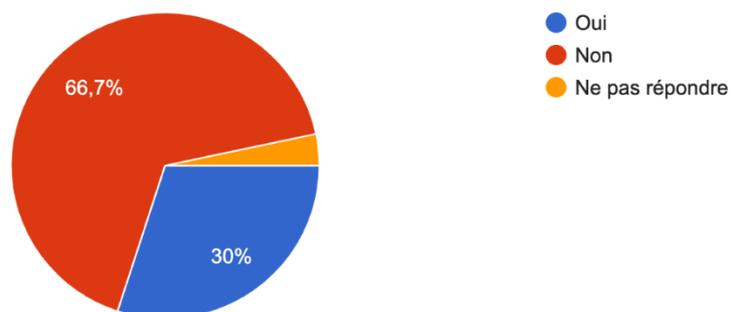


Figure 16 : Répartition de la proportion des répondants ayant bénéficié d'une formation concernant la réforme

Souhaiteriez-vous bénéficier d'une formation?

30 réponses

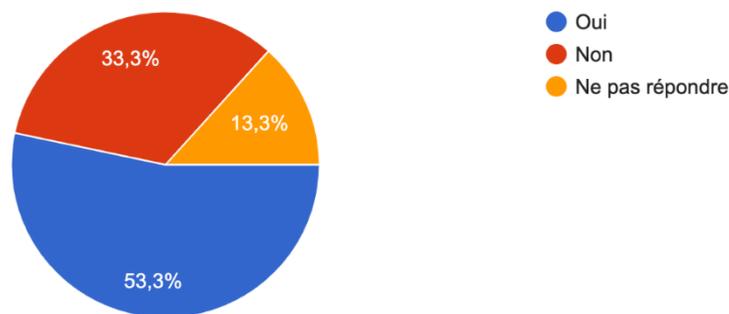


Figure 17 : Proportion de répondants souhaitant recevoir une formation sur la réforme

3.3. Partie 3 - Changements perçus par les professionnels de santé trois ans après la mise en place de la réforme

La moitié des répondants estiment que la réforme n'a pas clarifié le dispositif ni amélioré la compréhension de son fonctionnement. En revanche, 30% pensent le contraire, alors que 20% n'ont pas souhaités répondre (*voir figure 18*).

Pensez-vous que la réforme a rendu le dispositif plus clair et a amélioré la compréhension de son fonctionnement ?

30 réponses

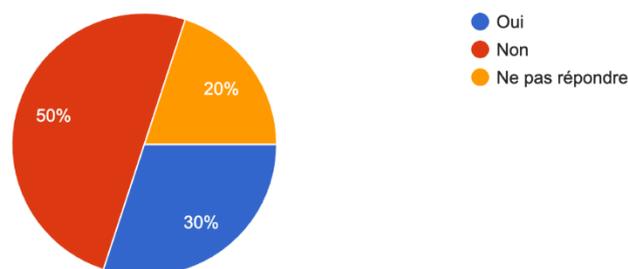


Figure 18 : Proportion de répondants estimant que la réforme a amélioré la compréhension du dispositif d'AP

53,3 % des participants estiment que la réforme répond aux besoins des patients en améliorant l'accès aux innovations et en accélérant les procédures. En revanche, 10 % des répondants considèrent que cet objectif n'est pas atteint, tandis que 36,7 % ont choisi de ne pas répondre (*voir figure 19*).

Selon vous, cette réforme répond t-elle aux besoin des patients en améliorant l'accès à l'innovation thérapeutique et en accélérant les procédures ?

30 réponses

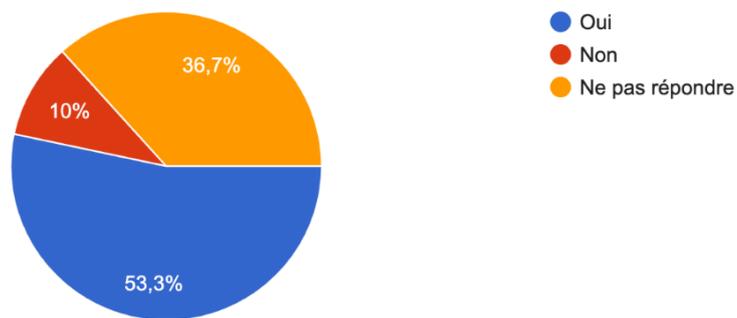


Figure 19 : Proportion de répondants estimant que la réforme a accéléré les procédures d'instruction du dispositif d'AP

En ce qui concerne la prise en charge des médicaments par la solidarité collective après la mise en œuvre de la réforme, 56,7 % des répondants ne perçoivent aucun changement, tandis que 13,3 % ont constaté des modifications. Un tiers des répondants (30 %) a choisi de ne pas répondre à cette question (*voir figure 20*).

Avez-vous perçu un changement dans la manière dont la solidarité collective prend en charge les médicaments suite à cette réforme ?

30 réponses

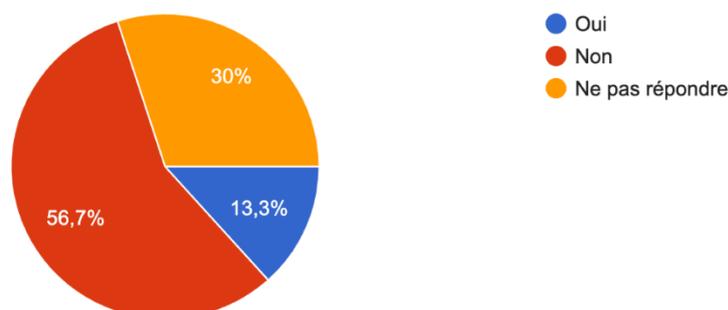


Figure 20 : Proportion de répondants estimant qu'il y a eu un changement sur la manière dont la solidarité collective prend en charge les médicaments

3.4. Partie 4 - Identifier les forces du dispositif

La note moyenne attribuée à cette question est de 3 sur 5. La majorité des répondants (39,3 %) a donné une note de 3 sur 5, tandis que 75 % des participants ont attribué une note entre 3 et 5, suggérant ainsi une amélioration notable. En revanche, un quart des répondants (25 %) a donné une note de 1 ou 2 points (*voir figure 21*).

Dans quel mesure la réforme de l'Accès Précoce a-t-elle amélioré le processus d'accès dérogatoire des médicaments innovants ? (Echelle de 1 à 5, 1 étant très peu amélioré et 5 étant très amélioré)
28 réponses

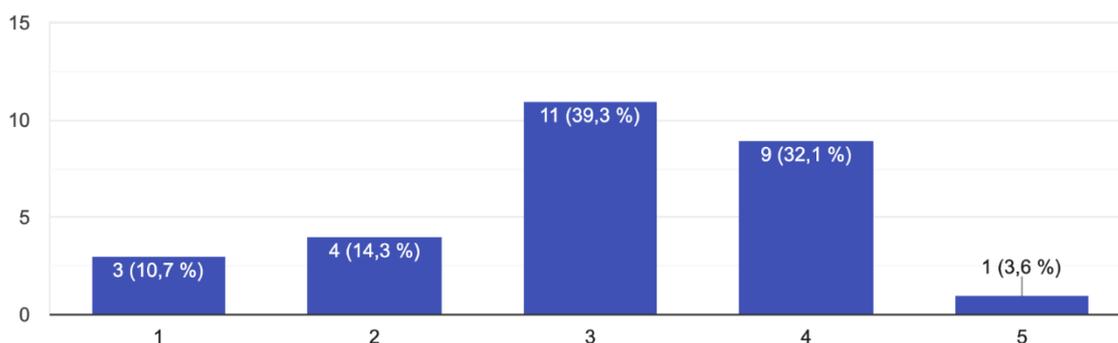


Figure 21 : Evaluation de l'amélioration du processus d'accès dérogatoires des médicaments innovants grâce à la réforme sur une échelle de 1 à 5.

Concernant les aspects positifs de la réforme, plusieurs réponses étaient possibles (*figure 22*). Les résultats montrent que **l'accélération des procédures** est l'amélioration la plus notable, citée 16 fois (55,2%).

D'autres bénéfices incluent :

- **La facilitation des processus**, qui obtient dix votes (34,5%),
- **L'amélioration de la communication**, qui obtient 9 votes (31%)

A noter que 8 répondants (27,6%) ont choisi de ne pas répondre à cette question.

Les autres points positifs qui sont mentionnés dans le champ libre, incluent les verbatims suivants :

"accès plus rapide pour les patients", "harmonie avec le processus de remboursement en droit commun grâce à la commission de la transparence de la HAS", et "diminution du travail de la cellule ATU de l'ANSM"

Aucun répondant n'a cité la réduction des coûts comme un avantage de cette réforme.

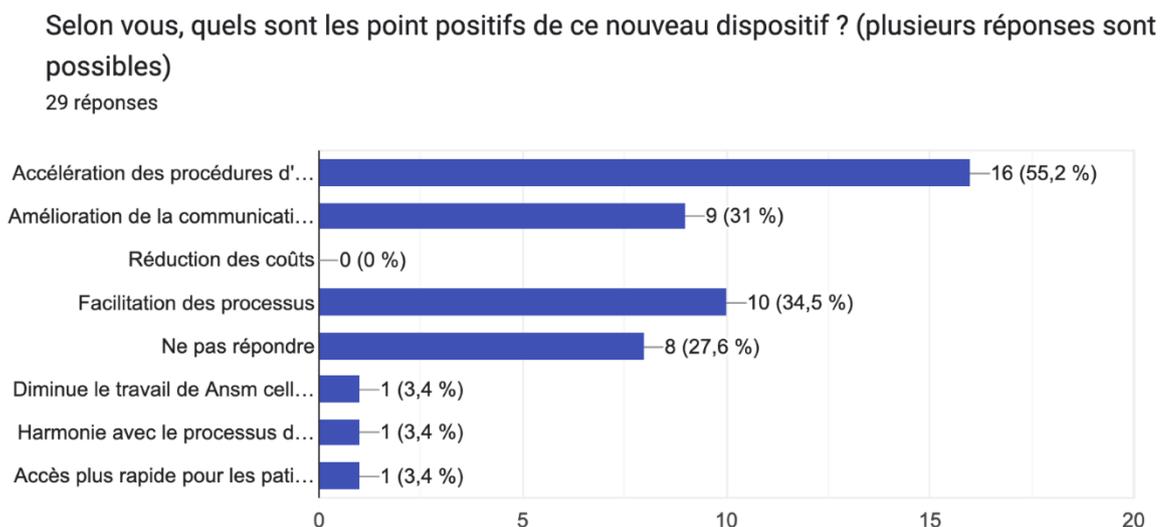


Figure 22 : Identification des point positifs de la réforme du 1^{er} juillet 2021 perçus par les répondants

3.5. Partie 5 - Identifier les limites du dispositif

L'enquête met également en lumière les principaux défis et difficultés rencontrés avec la mise en place du nouveau dispositif. Ici aussi, plusieurs réponses étaient possibles (*voir figure 23*)

Parmi les principaux obstacles, **les exigences réglementaires élevées** sont le plus souvent citées, avec 15 votes (51,7%).

Les autres défis incluent :

- **Les difficultés dans le recueil des données de vie réelle**, mentionnée 14 fois (48,3%)
- **Un manque de clarté du dispositif**, cité 10 fois (34,5%)

Moins fréquemment cité, mais présents également :

- **Des délais de traitement longs**, cité 3 fois (10,3%)

Huit participants ont choisi de ne pas répondre à cette question.

Enfin, deux autres difficultés sont proposées dans le champ libre : "*Le temps consacré à la collecte des données*" et "*Absence de retour d'expérience et de connaissance du nouveau système (y compris de la part des autorités)*".

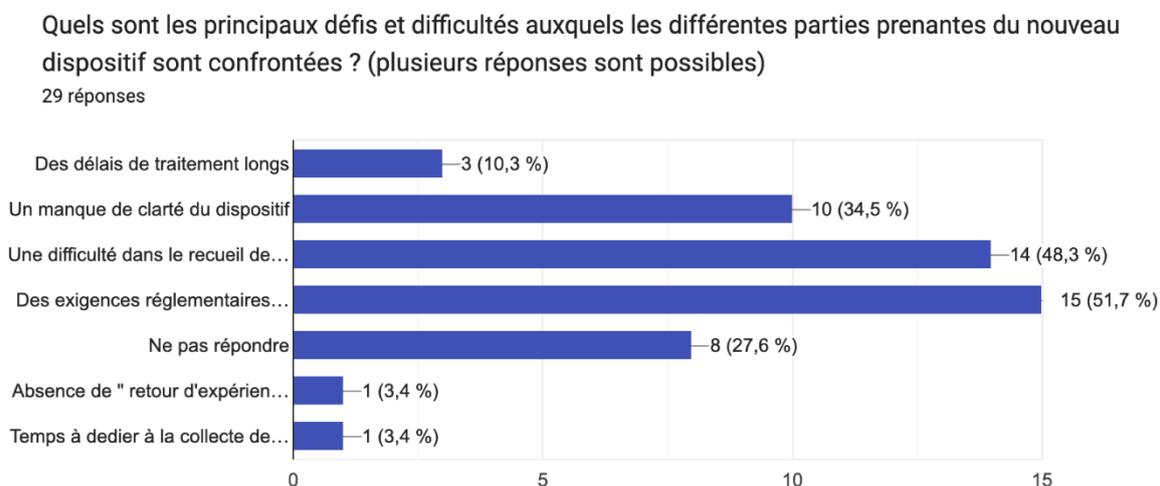


Figure 23 : Défis et difficultés rencontrés face au nouveau dispositif perçus par les répondants

3.6. Partie 6 - Retour général

Dans la dernière partie, les répondants ont été invités à évaluer l'impact global de la réforme des accès précoces sur les différentes parties prenantes selon une échelle de 1 (très négatif) à 5 (très positif) (*voir figure 24*)

Parmi les 28 réponses collectées, une majorité a attribué une note de 3 (neutre), représentant 16 répondants (57,1%) Les autres résultats sont les suivants :

- La note de 4, perçue comme positive, a été donnée par 7 personnes (25%)
- Une note de 1, très négative, a été choisie par 3 répondants (10,7%)
- Les notes de 2 et 5 ont chacune été attribuée une fois (3,6%)

Ces résultats seront difficiles à interpréter car ils montrent une perception neutre à légèrement positive de la réforme, mais on note également une grande dispersion des avis, avec des notes très négatives mais aussi très positives.

Globalement, comment évalueriez-vous l'impact de la réforme de l'accès précoce sur les différentes parties prenantes du dispositif ? (échelle de 1 à 5, 1 étant très négatif et 5 très positif)

28 réponses

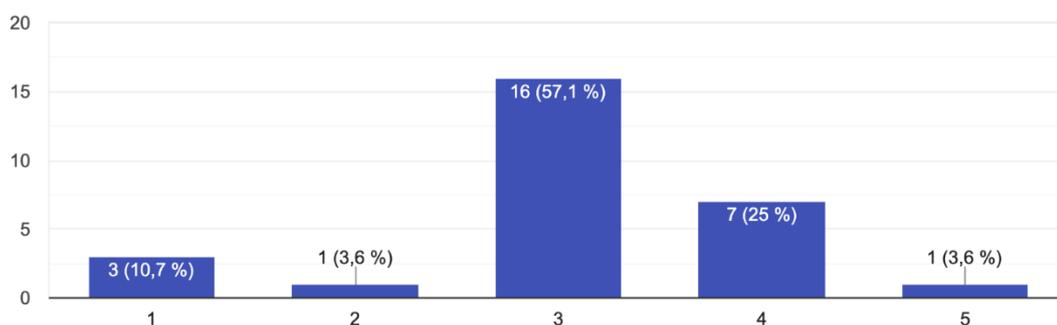


Figure 24 : Impact global de la réforme de l'AP perçu par les répondants

La dernière question de ce questionnaire était ouverte et avait pour intérêt de recueillir tout autre opinion qui n'aurait pas été abordé dans le reste de mon enquête. Ainsi, à la question "Avez-vous des commentaires supplémentaires ou des suggestions que vous souhaiteriez partager ?", cinq réponses ont été recueillies :

- « *Le détournement du recueil des données par l'industrie est scandaleux, la traçabilité des médicaments est défaillante, les résultats sont erronés, la gestion de la liste par la DSS est calamiteuse.* »
- « *Trop complexe pour les équipes : PPH.. officine qui parfois dispensent le produit avant nous PUI.. pour les produits déjà accessibles en officine.* »
- « *Clarifier la notion d'alternative thérapeutique. Réduire le fardeau administratif et économique relatif à la collecte de données. Optimiser la codification hospitalière au même titre que celle relative à la liste en sus. Continuer à simplifier pour réduire les délais.* »
- « *Dispositif ayant eu un bénéfice d'accès aux soins plus rapide pour les patients mais très complexe à appréhender pour les professionnels de santé (en particulier les médecins).* »

- *« Il est nécessaire de plus communiquer au sujet de la réforme et de faire plus de formations chez les professionnels de santé, tout type de secteur. »*

Ces résultats mettent en lumière les perspectives variées des répondants afin de réaliser une analyse détaillée lors de la discussion.

DISCUSSION

1. De la méthode

Dans cette première sous-partie nous expliquerons le choix de la méthode adoptée pour atteindre les objectifs de ce travail ainsi que ses forces et ses limites

1.1. Choix de la méthode

Dans cette thèse, j'ai choisi une approche en deux parties.

La première consiste en une revue bibliographique, définissant d'abord le contexte d'apparition et le cadre réglementaire de la réforme de l'AAP en France du 1^{er} juillet 2021. Cela permet de fixer une base de compréhension avant l'analyse du bilan et des impacts de la réforme. Dans la continuité de cette première partie, la dernière section reprend plusieurs articles publiés après la mise en place de la réforme pour faire un bilan de celle-ci. Cette analyse permet de dresser le tableau actuel et émettre des critiques de la réforme.

Pour compléter et enrichir les données issues de la partie bibliographique, j'ai choisi de diffuser un questionnaire semi-quantitatif et anonyme via la plateforme LinkedIn. Pour construire ce questionnaire, je me suis appuyée sur les recherches bibliographiques faites dans la première partie, en reprenant point par point les objectifs de la réforme. Le choix de cette méthode vise à recueillir les avis directs des professionnels de santé du terrain. J'ai choisi le canal LinkedIn car il est pertinent pour atteindre une population diversifiée et spécialisée dans ce domaine.

1.2. Forces et limites de la méthode

1.2.1. Forces de la méthode

La revue bibliographique permet d'établir une base conceptuelle solide en définissant la politique d'accès dérogatoire et en analysant les lois et décrets qui l'encadrent. Le contexte historique dans lequel la réforme du 1^{er} juillet 2021 a été introduite est essentiel pour évaluer ses impacts actuels. Enfin, la revue bibliographique des articles bilans publiés à ce jour permet une évaluation éclairée et fiable de par la qualité des données établies par les experts reconnus dans le domaine (HAS, ANSM, ministère de la santé).

La diffusion du questionnaire semi-quantitatif permet de recueillir des retours de terrain directement issus des professionnels de santé, enrichissant ainsi l'analyse avec des données qualitatives. De plus, LinkedIn, en tant que plateforme professionnelle, permet d'atteindre un public ciblé de praticiens et d'experts, ce qui augmente ainsi la pertinence des réponses recueillies.

1.2.2. Limites de la méthode

L'une des principales limites de la méthode réside dans le faible taux de réponse au questionnaire. Bien que la publication ait généré plus de 2800 impressions sur LinkedIn, seulement 35 personnes ont répondu au questionnaire. Ce faible nombre de répondants pourrait limiter la représentativité des résultats et introduire un biais de réponse. Dans ce travail, nous considérons donc que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs mais plutôt qu'ils viennent enrichir les conclusions de la recherche bibliographique.

De plus, ce constat soulève une interrogation : le faible taux de réponses par rapport au nombre d'impressions suggère que cette réforme pourrait être encore insuffisamment connue même parmi les professionnels du domaine.

Une autre limite concerne le biais de sélection, tant en ce qui concerne les profils des répondants que la variabilité des réponses. Certains participants n'ont peut-être pas répondu à toutes les questions, ce qui génère une certaine hétérogénéité dans les données recueillies.

Enfin, il convient de souligner que les articles bilans référencés dans la première partie ne constituent pas une liste exhaustive de toutes les études menées depuis l'entrée en vigueur de la réforme jusqu'à la rédaction de ce travail.

1.2.3. Précautions prises pour limiter les biais

Certaines précautions ont été mise en place pour limiter les biais et garantir des résultats le plus fiable possible.

Dans la section bibliographique, une approche critique a été adoptée en croisant diverses sources telles que des textes juridiques, des articles scientifiques et des publications en ligne afin d'offrir une vision complète et nuancée de la question.

Ensuite, nous avons choisi de diffuser un questionnaire anonyme pour encourager une participation sincère, et il a été conçu de manière semi-quantitative avec des questions claires, précises, et à choix multiples minimisant ainsi toute ambiguïté et facilitant l'analyse des résultats.

Enfin, nous allons trianguler les données lorsque cela est possible, dans la partie discussion des résultats. La triangulation des données consiste à utiliser plusieurs sources et méthodes différentes pour examiner un même sujet. Cela renforce la fiabilité et la validité des résultats en réduisant les biais potentiels associés à une seule source d'information et/ou méthode d'analyse.

Ainsi, malgré les limites rencontrées, l'intégration de sources bibliographiques solides et de témoignages directs des acteurs de terrains, permet à cette recherche d'apporter une contribution significative à une compréhension critique de la réforme de l'AAP en France.

2. Discussion des résultats et suggestions de pistes d'amélioration

Dans cette dernière partie de la thèse, nous analyserons les résultats clés issus de cette revue de littérature et de l'enquête menée, en les confrontant afin d'identifier les points forts de la réforme et les axes d'amélioration nécessaires pour atteindre les objectifs de cette étude. Nous proposerons également des suggestions d'amélioration.

Biais dans la répartition des répondants et dans la sélection des articles :

Tout d'abord, il est important de discuter de la répartition des répondants à l'enquête. En effet, la majorité sont des professionnels de l'industrie (18 voix, 60%), suivis des hospitaliers (9 voix, 30%), les agences de santé et les patients et/ou associations de patients ne sont pas représentés. Cela entraîne donc un biais qui limite la représentativité des résultats car ces derniers sont des acteurs clés dans la mise en œuvre de la réforme et l'évaluation de ses impacts. Il convient donc d'interpréter les résultats avec nuance, en gardant à l'esprit que les points de vue de certains acteurs essentiels n'ont pas été recueillis.

2.1. Impact global de la réforme et points positifs

Les premiers bilans réalisés par l'ANSM et la HAS, ainsi que les résultats du questionnaire montrent un bilan globalement positif de la réforme. En effet, le questionnaire a révélé que la

majorité des répondants perçoivent la réforme de manière positive, avec 85.7% des participants ayant attribué une note comprise entre 3 et 5 sur 5 (*figure 24*).

Optimisation des délais et du processus d'accès aux médicaments innovants :

Un des principaux succès de la réforme réside dans l'accélération des délais d'instruction, ce qui atteste que la réforme a atteint certains de ses objectifs fondamentaux, rendre le système plus efficient et transparent.

En effet, dans notre questionnaire, 55,2% des réponses, soit 16 points, ont désigné « l'accélération des procédures d'approbation », comme le principal point positif de la réforme (*figure 22*). Ce constat est confirmé par le bilan de la HAS, qui indique que le délai médian d'instruction des dossiers est désormais de 78,5 jours, soit presque 12 jours de moins que celui fixe par la loi (90 jours). Par ailleurs, 34,5%, des votes (10 points) ont évoqué « la facilitation des processus », et 31% (9 votes), « l'amélioration de la communication entre les différents acteurs ». Cela souligne d'une part, que la bonne coordination entre la HAS et l'ANSM pourrait constituer un levier d'action bénéfique pour accélérer l'instruction des dossiers. Ensuite, cela témoigne d'une amélioration globale de la gestion administrative.

Aussi, le dispositif permet un accès pris en charge en amont du droit commun. Selon le bilan de l'HAS et de l'ANSM couvrant la période de 1^{er} juillet 2021 au 30 juin 2023 : les médicaments ont été autorisés et pris en charge en moyenne 9 mois (293 jours) avant d'être inscrits sur les listes de remboursement à compter de leur obtention d'autorisation d'accès précoce. Dans le questionnaire, un répondant a d'ailleurs rapporté le verbatim suivant : *harmonie avec le processus de remboursement en droit commun grâce à la commission de la transparence de la HAS.*

Enfin, il s'agit d'un outil pour accélérer l'accès aux médicaments innovants, puisque selon le même rapport, les produits évalués dans le cadre du droit commun et apportant un progrès thérapeutique conséquent (ASMR I (majeure) à III (modérée)) étaient, pour 80% d'entre eux, déjà disponibles en accès précoce.

2.2. Les défis à relever :

2.2.1. *Simplifier davantage les procédures de recueil de données en vie réelle (39,44)*

Le recueil de données vise à évaluer le plus tôt possible si les bénéfices attendus des médicaments en accès précoce se concrétisent. Il contribue également à l'évaluation de ces médicaments par la Commission de la transparence (CT) en vue d'une prise en charge pérenne par l'assurance maladie. Enfin, ces données seront utilisées en recherche pour favoriser le progrès médical.

L'un des objectifs de la réforme était d'améliorer et de renforcer la collecte de données des patients. L'évaluation de l'expérience américaine sur les procédures d'autorisation accélérée souligne l'importance de minimiser les risques pour les patients. En effet, au stade de l'accès précoce, l'apport clinique pour le patient est présumé et non avéré. Bien que les résultats disponibles soient positifs, ils restent préliminaires. Ainsi, il est essentiel de collecter des données de vie réelle lors de l'AP. Dans le cadre de la nouvelle réforme, il est obligatoire de remplir un PUT-RD et de soumettre un rapport de synthèse périodique tout au long de l'AP. Il s'agit d'un processus complexe ayant déjà été identifié. Ainsi, la HAS a optimisé la collecte de données en proposant un nouveau modèle de PUT-RD en mai 2023 visant à simplifier la collecte de données pour les établissements de santé.

Cependant, les difficultés dans la collecte des données persistent, comme en témoignent les résultats de l'enquête, où 48.3 % des votes, soit 14, ont souligné "la difficulté dans la collecte de données de vie réelle" comme l'un des principaux défis ; l'un des répondants a précisé dans l'option champ libre : *"Le temps consacré à la collecte des données"*, tandis qu'un autre a mentionné : *"(...) réduire la charge administrative et économique liée à la collecte de données (...)" (voir figure 23)*.

Afin de remédier à la complexité dans la collecte de données de vie réelle, plusieurs suggestions peuvent être envisagées :

- **Promouvoir l'utilisation de sources de données existantes telles que les registres.**
A titre d'exemple, la HAS propose une liste des PUT-RD en cours et/ou terminés, disponible en ligne. Selon le rapport de la HAS, entre le 1^{er} juillet 2021 et le 30 juin 2023, 98 PUT-RD ont été validés et publiés par la HAS, dont 40% (n=39/98) pour des accès précoces pré-AMM. De plus, la HAS a lancé une phase d'expérimentation sur

l'utilisation du Système National des Données de Santé (SNDS) pour le suivi des patients recevant un médicament en accès précoce. Il est essentiel d'encourager les professionnels de santé et les laboratoires à exploiter de telles données déjà disponibles.

- Une autre solution envisageable consisterait à mettre en place **des plateformes numériques et à automatiser certains processus**, tels que la génération de rapports et de formulaires requis par le PUT-RD, ainsi que l'intégration de rappels automatiques pour les échéances et les actions nécessaires, dans le but de réduire la charge administrative.
- **Sensibiliser les professionnels de santé et les patients au processus de collecte de données.** Par exemple, via la création d'une plateforme de support en ligne, offrant différents outils comme : un accès à la formation, au partage d'expériences, aux Foires Aux Questions (FAQ), aux tutoriels pour comprendre les aspects administratifs. Cela pourrait aussi être un moyen d'interroger les professionnels et de recueillir leurs commentaires sur le recueil de données sur le terrain afin de faciliter l'amélioration continue du dispositif.

Un autre outil mis en place récemment est celui du dispositif BaMaRa. Dans le cadre du Plan National Maladie Rares 3 (PNMR 3), BaMaRa, l'application web de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), a développé un recueil de données dédié aux médicaments. Appelé Système de Recueil des Données de Médicaments (SDM-T), ce recueil permet un suivi standardisé des traitements pour toutes les maladies rares, facilitant ainsi l'évaluation des médicaments dans les dispositifs d'accès précoce, compassionnels et dans les études post-inscription. Il se présente sous la forme d'un modèle PUT-RD spécifique à BaMaRa, proche du modèle standard, co-rédigé pour garantir l'uniformité. Ce modèle comprend principalement des champs prédéterminés non modifiables, mais certains champs personnalisables, notamment concernant l'efficacité du médicament, nécessitent une consultation préalable avec la BNDMR et la Fédération des Syndicats des Médecins Rares (FSMR) concernée.

2.2.2. Renforcer la formation des professionnels sur la réforme et améliorer la communication générale et entre les acteurs concernés (3,43,45)

Un deuxième défi soulevé par cette enquête est le manque de connaissance et de formation des professionnels concernant le dispositif, ce qui peut entraîner des difficultés de compréhension

de la réforme ainsi que de certains de ses critères d'éligibilité et paramètres, alors que l'objectif principal était de rendre le dispositif plus clair.

Tout d'abord, il faut souligner le faible taux de réponse au questionnaire, malgré le nombre élevé d'impressions et de partages du post sur LinkedIn. Cela suggère que le dispositif reste encore peu connu, alors même que l'accès précoce concerne une large variété de professionnels de santé et de patients

Ensuite, l'enquête a montré que la majorité des répondants, soit 66.7 % (20 personnes), n'ont pas reçu de formation, et que 53.3 % (16 personnes) souhaitent en recevoir (**voir figures 16 et 17**). Ce constat est confirmé par certains témoignages : un répondant a indiqué : *"Absence de retour d'expérience et de connaissance du nouveau système (y compris de la part des autorités)"*, tandis que d'autres ont rapporté : *"Dispositif ayant permis un accès plus rapide aux soins pour les patients mais très complexe à appréhender pour les professionnels de santé (en particulier les médecins)"*; *"Il est nécessaire de communiquer davantage au sujet de la réforme et de dispenser davantage de formations chez les professionnels de santé, dans tous les secteurs."*

De plus, 50 % des répondants pensent que la réforme n'a pas amélioré la clarté du dispositif (**figure 18**), et 34,5 % (10 personnes) ont identifié "manque de clarté du dispositif" comme le troisième défi majeur persistant (**voir figure 23**).

Ainsi, il est pertinent de se demander si cet avis mitigé sur l'amélioration de la clarté du dispositif pourrait être lié à un manque de communication sur la réforme et ses outils, ainsi qu'à un manque de formation des professionnels de santé et de communication entre eux.

Certaines actions ont déjà été mises en place pour améliorer ce point. Afin d'être plus transparente, la HAS a mis en ligne sur son site internet un tableau de bord retraçant l'activité et les délais d'évaluation des médicaments en droit commun et en accès précoce. Ce tableau est mis à jour tous les mois et permet de suivre l'activité et l'évolution des délais d'évaluation. Nous pouvons y retrouver le nombre de dossiers en cours, le délai médian d'évaluation ou encore les avis et décisions rendues en fonction des aires thérapeutiques.

De plus, la HAS définit dans la nouvelle version de la doctrine des critères et sous-critères affinés pour juger de la présence ou non d'un traitement approprié grâce à l'expérience acquise sur les premiers dossiers.

Afin de palier à ce manque de communication et d'information, voici d'autres suggestions d'amélioration :

- **Réaliser des campagnes d'information** sur la réforme via différents canaux de communication (conférences, réseaux sociaux, webinaires etc.) en intégrant des moyens interactifs permettant aux professionnels d'échanger et de poser leurs questions.
- **Etablir un programme de formation continue des professionnels de santé.** La plateforme en ligne mentionnée précédemment pour être un outil commun à la formation, au recueil de données et à la communication entre professionnels afin de partager leur expérience, par exemple.
- Mettre à jour les supports de formation et informer régulièrement les différentes parties prenantes sur les changements et mise en place de nouveaux outils liés à la réforme.

2.2.3. La question du coût et de la prise en charge reste en suspens (30)

Un aspect qui a été moins abordé tout au long de cette thèse concerne les coûts associés à la réforme, en particulier ceux liés à la prise en charge pérenne des médicaments, une fois l'accès dérogatoire terminé. En effet, l'un des objectifs clés de la réforme est de garantir une prise en charge des médicaments avant leur inscription au remboursement par l'assurance maladie, notamment entre l'octroi de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et la décision de remboursement (AAP post-AMM ou AP2)

Les résultats de cette étude sont limités sur cette question. Dans les résultats du questionnaire, plusieurs points méritent d'être soulignés : 56,7% des répondants ne remarquent aucun changement dans la manière dont la solidarité collective prend en charge le médicament (**figure 20**) et aucun répondant n'a choisi l'option "Réduction des coûts" (**figure 22**). Cependant, une réponse en champ libre mérite d'être mentionnée : *"harmonie avec le processus de remboursement en droit commun grâce à la commission de la transparence de la HAS"*. Cette remarque suggère une opinion nuancée, où l'accès précoce au médicament s'intègre progressivement dans les processus habituels, mais sans nécessairement entraîner de réductions de coûts immédiates. Il est à noter que le bilan de la HAS avait révélé que les médicaments sont pris en charge en moyenne 9 mois (293 jours) avant leur inscription en droit commun, ce

qui reflète une certaine anticipation dans la prise en charge, mais aussi un coût temporaire pour le système de santé.

Des études en cours examinent l'impact financier de la réforme et son accessibilité dans le droit commun.

Dans cette optique, il serait intéressant que des études futures se penchent sur l'impact financier à long terme de la réforme, notamment sur l'évolution des coûts après la période d'accès dérogatoire et la manière dont cette réforme pourrait influencer la pérennité du système de prise en charge des médicaments dans le futur.

Ainsi, la réforme de l'AAP du 1^{er} juillet 2021 a apporté des progrès significatifs, tout en soulignant la nécessité de certains ajustements. En combinant les données bibliographiques et les perspectives du terrain, ce travail propose une évaluation nuancée du bilan de la réforme et suggère des pistes pour son amélioration continue.

CONCLUSION

Mise en place le 1er juillet 2021, la réforme de l'AAP permet aux patients d'accéder plus rapidement à des médicaments qui ne sont pas encore autorisés ou pris en charge par le droit commun.

Les premiers bilans réalisés par la HAS et l'ANSM sont globalement positifs, et cette thèse confirme ces perspectives. Avec plus de 250 demandes soumises, le dispositif a d'ores et déjà bénéficié à plus de 120 000 patients. Son utilisation continue de croître, notamment dans les secteurs de l'oncologie et de l'infectiologie, où il est de plus en plus sollicité par les industriels.

L'accélération des procédures d'instruction a permis un accès plus rapide aux traitements présumés innovants et constitue l'un des grands succès de cette réforme, accomplissant son objectif principal.

Cependant, plusieurs ajustements demeurent encore nécessaires. Une meilleure promotion de cette réforme auprès des professionnels de santé et le renforcement de leur formation représentent des leviers clés pour optimiser son déploiement. De plus, les processus administratifs et le recueil des données en vie réelle sont souvent perçus comme trop complexes. Une solution envisageable pour faciliter cette collecte de données serait la mise en place de plateformes interconnectées permettant d'automatiser la saisie et l'analyse de données tout en réduisant la charge administrative. En parallèle, la création de dispositifs de formation continue et une amélioration de la communication entre les différents acteurs du dispositif seraient des atouts pour assurer une mise en œuvre plus fluide. Enfin, bien que les aspects financiers de la réforme, tels que les coûts administratifs et la prise en charge pérenne des médicaments, n'aient été que peu abordés dans cette thèse, ils mériteraient une attention particulière dans de futurs travaux de recherche.

En conclusion, bien que la réforme de l'AAP ait considérablement et indéniablement amélioré l'accès aux traitements innovants, elle soulève encore des défis qui nécessitent des ajustements pour garantir une efficacité optimale du dispositif à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm. Développement du médicament [Internet]. Paris : Inserm ; 2024 [cité 2024 sept 19]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
2. Haute Autorité de santé. Médicaments : une évaluation rigoureuse et scientifique par la HAS [Internet]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2024 [cité 2024 sept 19]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974176/en/medicaments-une-evaluation-rigoureuse-et-scientifique-par-la-has
3. Haute Autorité de santé. Comprendre l'évaluation des médicaments [Internet]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2024 [cité 2024 sept 19]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments
4. Ouldamar K, Gallerand AM. La sécurité sanitaire en France : de l'affaire du sang contaminé à la réforme des vigilances. Santé Publique. 2019 déc 17;31(4):517-26.
5. Sénat. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) : sortir de la « crise de croissance » [Internet]. Paris : Sénat ; 2023 [cité 2024 sept 19]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r02-409/r02-409.html>
6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Procès du Mediator [Internet]. Saint-Denis : ANSM ; 2024 [cité 2024 sept 22]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/proces-du-mediator>
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Cité 22 sept 2024]. Nos missions - Encadrer l'accès précoce aux produits de santé. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-laces-precoce-aux-produits-de-sante>
8. Haute autorité de santé - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [Cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/partenaires/article/has-haute-autorite-de-sante>
9. Haute Autorité de Santé. Doctrine de la commission de la transparence (CT) Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
10. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. [cité le 22 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
11. Haute Autorité de Santé. Organisation de la HAS [Internet]. [cité le 22 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412227/fr/organisation-de-la-has
12. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence (CT) [Internet]. [cité le 22 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence-ct

13. Haute Autorité de Santé. Accès précoce à un médicament [Internet]. [cité le 22 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament
14. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Présentation du Comité économique des produits de santé – CEPS [Internet]. [cité le 22 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/presentation-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps>
15. Marketing authorisation guidance documents - European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [Cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents>
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments [Internet]. [cité le 22 sept 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
17. European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [Internet]. 2016 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
18. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. SMR (service médical rendu) [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/smr-service-medical-rendu>
19. Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
20. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. ASMR [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/asmr>
21. Direction générale de l'offre de soins, Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/procedure-d-inscription-et-de-radiation-d-une-specialite-pharmaceutique>
22. Les entreprises du médicament (LEEM). Accès au marché [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.leem.org/acces-au-marche>
23. Sénat. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. 2023 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>

24. Sénat. Parution du décret d'application de la loi du 8 décembre 1992 et problème des médicaments en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [Internet]. 1996 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/1996/qSEQ960415266.html>
25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Référentiel des spécialités en accès dérogatoire [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referencereferentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>
26. VIDAL. Opdivo (nivolumab) : nouveau principe actif dans la prise en charge du mélanome avancé [Internet]. 2015 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/15685-opdivo-nivolumab-nouveau-principe-actif-dans-la-prise-en-charge-du-melanome-avance.html>
27. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/recommandation-temporaire-d-utilisation-rtu>
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) baclofène : premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/rtu-baclofene-premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription>
29. Taboulet F, Dulin R, Bonnin M, Saux MC. La rétrocession hospitalière des médicaments : quel service pharmaceutique rendu au patient ? Exemple de l'Aquitaine. Rev Medicale Assur Mal. 2004;6(2):101-8
30. Juillard-Condat B, Tribaudeau L, Taboulet F. Accès précoce et compassionnel : quel impact de la réforme en matière de sécurité sanitaire et d'accessibilité ? Panorama de droit pharmaceutique. LEH Edition. 2021.
31. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Rapports d'activité du CEPS [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/rapports-d-activite-du-ceps>
32. European Medicines Agency. COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation [Internet]. 2020 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation>
33. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/reforme-de-l-acces-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-l-acces-aux>

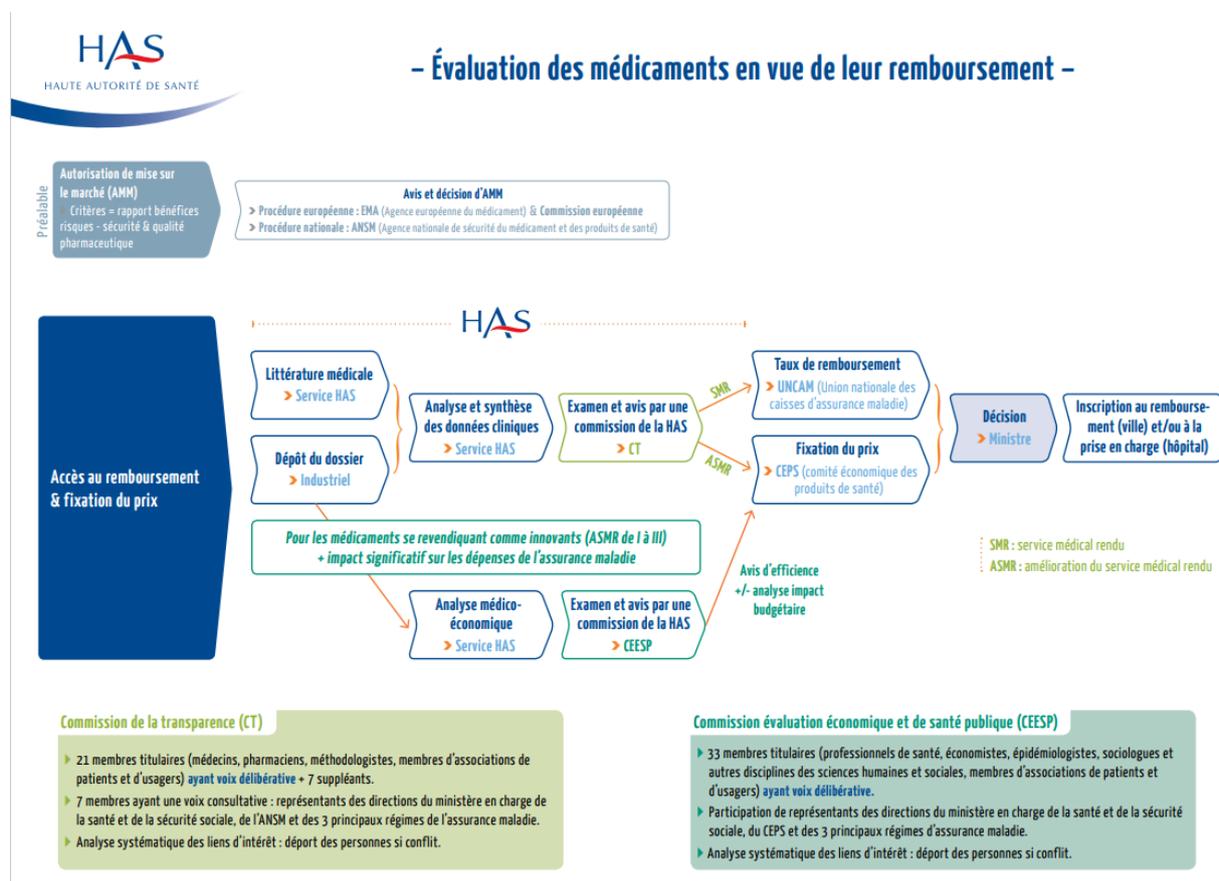
34. Alcimed. Nouveau système ATU : quels changements pour les laboratoires pharmaceutiques en 2021 ? [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.alcimed.com/fr/insights/nouveau-systeme-atu-autorisation-temporaire-d-utilisation-changements-laboratoires-pharmaceutiques-2021/>
35. Sénat. Les lois de financement de la sécurité sociale : un acquis essentiel [Internet]. 2023 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r98-433/r98-433.html>
36. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour l'année 2024 [Internet]. 2023 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://solidarites.gouv.fr/projet-de-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-plfss-pour-lannee-2024>
37. Les entreprise du médicament (LEEM). Loi de financement de la sécurité sociale et médicament : Décryptage [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.leem.org/index.php/presse/plfss-et-medicament-decryptage>
38. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnitees-maximales>
39. Haute Autorité de santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2021 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/08/04/acces-precoces-guide-accompagnement-des-laboratoires-1.pdf>
40. Haute Autorité de santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2022 [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274435/fr/autorisation-d-acces-precoce-aux-medicaments-doctrine-d-evaluation-de-la-has
41. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Demande d'autorisation d'accès précoce [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-dacces-precoce>
42. Haute Autorité de Santé. Matrice de dossier type - Accès précoce [Internet]. [cité le 29 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3274134
43. Haute Autorité de santé. Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif [Internet]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2024 [cité 2024 sept 30]. Disponible sur : 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
44. Haute Autorité de santé. Liste des protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données en cours et terminés [Internet]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2024 [cité 2024

sept 30]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3344115/fr/liste-des-protocoles-d-utilisation-therapeutique-et-de-recueil-de-donnees-en-cours-et-termines

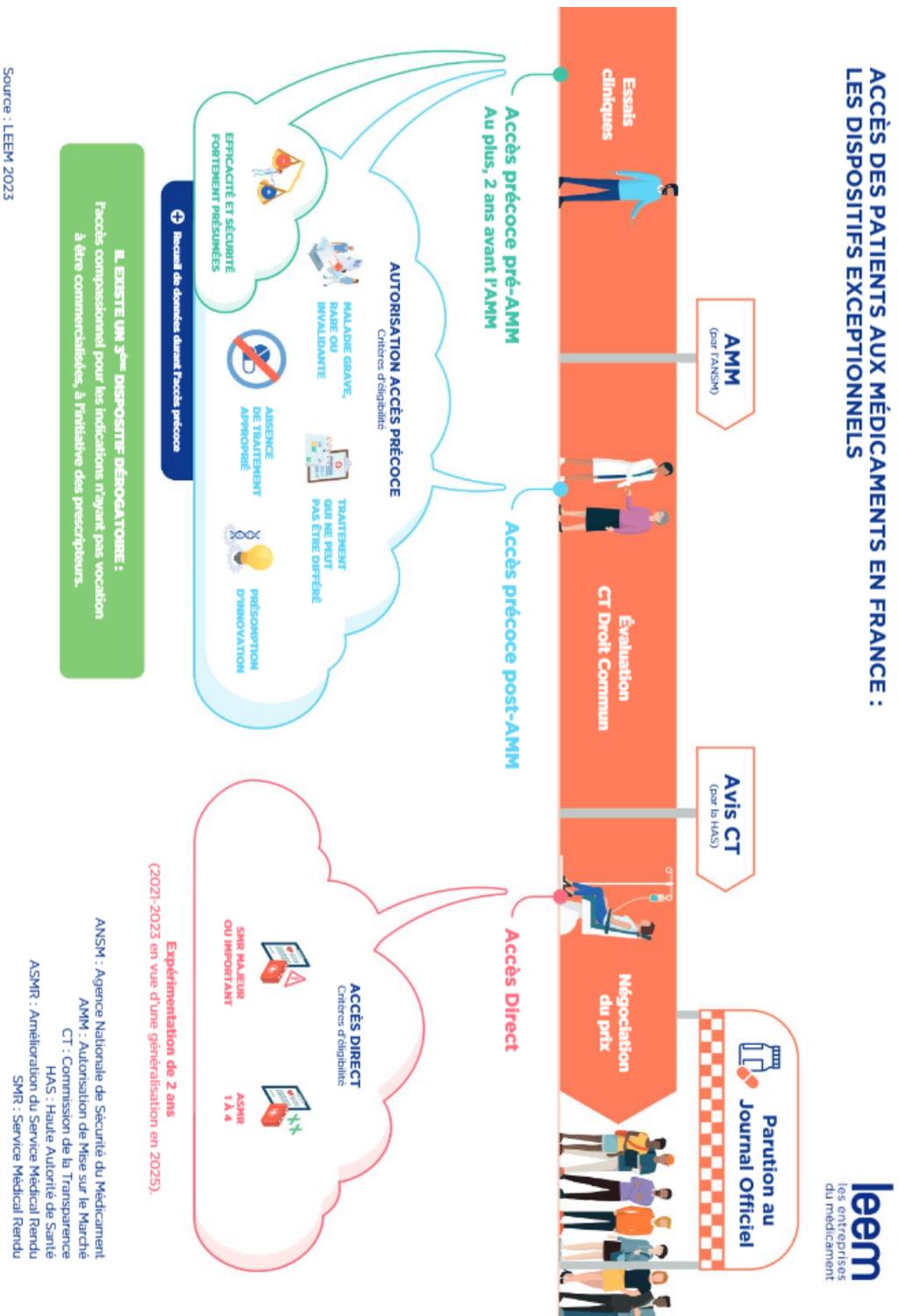
45. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un premier bilan positif et des principes d'évaluation affinés [Internet]. Saint-Denis : ANSM ; 2024 [cité 2024 sept 30]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/autorisation-dacces-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-devaluation-affines>

Annexes :

Annexe 1 : Autorisation de Mise sur le Marché et évaluation des médicaments en vue de leur remboursement (Infographie HAS)



Annexe 2 : Accès des patients aux médicaments en France : les dispositifs exceptionnels (LEEM 2023)



Le dispositif d'Autorisation d'Accès Précoce en France: identification des leviers et des axes d'amélioration 3 ans après la mise en place de la réforme du 1er juillet 2021

B *I* U  

Cher(e) Participant(e),

Dans le cadre de ma thèse d'exercice en Pharmacie, je réalise une enquête ayant pour objectif d'évaluer l'impact de la réforme de l'Autorisation de l'Accès précoce en France auprès des différentes parties prenantes du dispositif, 3 ans après sa mise en place.

Cette réforme a été conçue dans le but de proposer un dispositif plus clair, d'accélérer le processus d'approbation des médicaments et ainsi d'améliorer l'accès des patients à des traitements innovants. Ce travail s'intéresse exclusivement au volet Accès Précoce et n'aborde pas celui de l'Accès Compassionnel. Suite à un travail bibliographique m'ayant permis de mieux comprendre le cadre réglementaire et d'identifier les points clés de la réforme, j'ai choisi de construire ce questionnaire afin d'interroger les parties prenantes directement en lien avec la réforme sur le terrain. Vos retours seront de précieuses sources d'informations qui me permettront de mieux comprendre les défis auxquels chaque partie prenante est confrontée, d'identifier les axes d'amélioration et de proposer des suggestions d'amélioration.

Ce questionnaire comprend 14 questions, le temps de réponse est évalué à 10 minutes. Les réponses sont confidentielles et anonymes.

Merci pour votre collaboration :)

Sonia

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
- 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 - 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

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

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.

Titre et résumé en Anglais :

Early Access Program reform in France effective on July 1, 2021: identification of positive impacts and areas of improvements, three years after its implementation.

For over 30 years, Early Access programs have been a key strength of the French healthcare system.

However, the emergence of multiple complex processes, coupled with the unprecedented health crisis in 2020, led to the reform of the Early Access Program in France, which took effect on July 1, 2021. The main goal of this reform is to facilitate faster access to innovative drugs for patients with no other treatment options. This thesis aims to define the key aspects of the reform and evaluate its positive impacts as well as areas for improvement, three years after its implementation. The first part establishes a conceptual and regulatory framework, analyzing relevant articles published to date. These results are then compared with the perspectives of healthcare professionals, gathered through a semi-quantitative questionnaire. The findings highlight different key points. The time required to grant drug authorization in early access program has been significantly reduced, achieving one of the main objectives of the reform. Additionally, the system is increasingly being utilized by industry stakeholders in oncology and infectiology. However, challenges remain, particularly due to the complexity of the real-life data collection throughout the Early Access Program.

Therefore, healthcare professional training and the simplification of administrative processes of data collection appear to be promising actions for optimizing the reform's effectiveness. While the reform has led to significant improvements in patient access to treatments, further adjustments are necessary to maximize its impact.

Résumé en français

Depuis plus de 30 ans, les dispositifs d'accès dérogatoires constituent un pilier du système de santé français. Cependant, l'émergence de multiples dispositifs complexes à appréhender, associée à un contexte sanitaire inédit en 2020 ont conduit à la mise en place de la réforme de l'Autorisation de l'Accès Précoce en France, le 1^{er} juillet 2021. L'objectif principal de cette réforme est de faciliter l'accès à des médicaments présumés innovants pour des patients en impasse thérapeutique.

Cette thèse a pour objectif de définir les points clés de la réforme et d'en analyser les impacts positifs ainsi que les axes d'amélioration, trois ans après sa mise en place.

La méthodologie en deux parties permet tout d'abord de poser un cadre conceptuel et réglementaire, puis analyser les articles publiés à ce jour. Ces résultats sont ensuite confrontés aux perspectives des professionnels de terrain, recueillies grâce à un questionnaire semi-quantitatif.

Les résultats mettent en évidence plusieurs éléments essentiels. Le délai d'octroi des médicaments a été considérablement réduit, atteignant ainsi l'un des objectifs majeurs de la réforme. Le dispositif semble être de plus en plus sollicité par les industriels, notamment dans les domaines de l'oncologie et de l'infectiologie. Toutefois, des défis demeurent, notamment en raison de la complexité dans la collecte des données de vie réelle tout au long de l'Accès Précoce.

Ainsi, la formation des professionnels de santé et la simplification des procédures administratives liées au PUT-RD apparaissent comme des leviers d'actions intéressants pour optimiser l'efficacité de la réforme. Bien que la réforme ait apporté des améliorations significatives dans l'accès aux traitements pour les patients, des ajustements supplémentaires sont nécessaires pour optimiser son impact à long terme.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Droit pharmaceutique, Accès au marché

MOTS-CLES : Innovation thérapeutique ; Autorisation d'Accès Précoce ; Santé ; Médicament ; Mise sur le marché

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté de pharmacie de Toulouse

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : FROIDUROT Maureen