

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 septembre 2024

Par

Mathilde Rousseau

Impacts et enjeux des accès précoces en oncologie en France

Thèse dirigée par Nicolas Picard

Examineurs :

Mme. Christelle Pouget, Professeure des universités – Universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges, Président

Mr. Nicolas Picard, Professeur des universités – Hospitalo-universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Mme. Tiffany Darbas, Praticien hospitalo-universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 septembre 2024

Par Mathilde Rousseau

Impacts et enjeux des accès précoces en oncologie en France

Thèse dirigée par Nicolas Picard

Examineurs :

Mme. Christelle Pouget, Professeur des universités – Universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges, Président

Mr. Nicolas Picard, Professeur des universités – Hospitalo-universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Mme. Tiffany Darbas, Praticien hospitalo-universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de cette thèse. Votre soutien et votre encouragement ont été essentiels tout au long de mes études de pharmacie.

Je souhaite remercier sincèrement les membres de mon jury :

- Madame Christelle Pouget, en tant que présidente du jury, merci d'avoir accepté de présider ma thèse. Je vous remercie également pour les formations de chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique au sein du cursus. Je garde de bons souvenirs de ces enseignements et je compte bien m'en servir afin d'accompagner les patients lors de mon exercice professionnel.
- Monsieur Nicolas Picard, directeur de thèse et membre du jury, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Je vous remercie pour votre relecture et vos remarques pertinentes concernant mon travail.
- Madame Tiffany Darbas, membre du jury, pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour vos enseignements lors de ma 4^{ème} année de pharmacie.

Je souhaite également remercier ma famille, dont le soutien constant a été une source de motivation continue :

- Mes parents, merci pour votre soutien et votre encouragement tout au long de ces années d'études. Je n'en serai pas arrivée là sans vous, ma réussite est aussi la vôtre. Merci maman d'avoir eu la patience de me faire réviser tous les champignons et merci papa pour ta relecture assidue sur cette thèse, qui m'a permis de me rendre compte qu'il y avait 36 répétitions du mot « crucial » qui sans ton œil acerbé seraient présentes dans cette thèse.
- Ma sœur, merci de me demander, dès que tu en as besoin, quelle est la différence entre doliprane et paracétamol. Je me rappelle jouer à la pharmacienne avec toi, avec le vieux Vidal de maman quand on était petite.
- Mes grands-mères, merci pour tout ce que vous m'avez apportés et votre soutien encore présent.
- Mes grands-pères, qui, je l'espère, seront fiers de moi. J'aurais aimé que vous puissiez être là pour partager ce moment avec moi, avec nous. J'ai une pensée pour vous.

Plus particulièrement, à papi Bernard. Ta fierté pour les réussites académiques de tes petites filles m'a toujours encouragée à donner le meilleur de moi-même. Je suis certaine que tu aurais été très heureux et fier de partager ce moment avec nous et de me voir commencer ma vie professionnelle à Paris. Je pense très fort à toi.

- Fanny, merci de m'avoir soutenue en suivant de près mes périodes de partiels en pensant toujours à m'envoyer un message d'encouragement. Tu pourras enfin dire à Alice que j'ai terminé l'école des pharmaciens !

Merci à l'équipe de la pharmacie Barataud :

Notamment Laetitia et Denis, pour leur accueil chaleureux. J'ai adoré travailler avec vous durant toutes mes études les samedis matin et durant les vacances d'été. Vous m'avez beaucoup appris. Merci encore.

Merci à mes amis :

- Flavie, Flavos, merci pour avoir été toujours là. On s'est rencontré seulement en 4^{ème} année comment est-ce possible ? Merci pour les sessions de surf, toutes les soirées, Passalapak, nos vacances en camping et tous ces merveilleux moments passés ensemble. J'ai hâte de partager d'autres moments avec toi entre Paris et le pays basque.
- Thaïs, mon super binôme de TP pendant toutes nos études de pharma. Merci d'avoir su faire tous les excels et toutes les boîtes à moustaches. Merci de ton expertise lors de nos sessions maquillage avant les événements, merci des raclettes sans pommes de terre et merci pour toutes les heures passées à la BU qui sans toi auraient été un peu tristes.
- Agathe, ma complice de découverte de Paris. Merci pour les nombreux aligots devant l'amour est dans le pré chez toi. On a passé de très bons moments ensemble à Limoges et ici à Paris, j'ai hâte que cela continue (on ne remontra jamais dans la grande roue).
- Loïc, copilote dans la Yaris lors des trajets à Paris, DJ exceptionnel et compagnon de match de rugby. Vive le Stade Toulousain, même si l'UBB a son charme...
- Arthur, merci de ton soutien depuis la 6^{ème}. Oui tu dates ! Merci pour les face time qui me motivaient à donner le meilleur de moi-même. Merci de m'avoir encouragé pour trouver un stage et commencer ma vie à Paris, ville que j'aime tant. Je suis heureuse que toi aussi tu vives dans la capitale et que l'on partage des bons moments ensemble.

Enfin, merci à Hugo, je ne saurais comment exprimer ma reconnaissance pour ton soutien sans faille durant cette dernière année, notamment pendant la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir été à mes côtés, de m'avoir préparé mon thé chaque matin et d'avoir appris tant de choses pour comprendre mon sujet de thèse. J'ai hâte de continuer à grandir à tes côtés et de partager toutes les belles aventures qui nous attendent.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AC : Accès Compassionnel

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AP : Accès Précoce

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CCP : Comparateur Cliniquement Pertinent

CEESP : Commission d'Évaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CNIL : Commission Nationale de l'Information et des Libertés

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CT : Commission de la Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DESCAR-T : Développement Et Sécurisation des CAR-T

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

ISP : Intérêt de Santé Publique

JO : Journal Officiel

LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

NIT : Note d'Intérêt Thérapeutique

PECT : Prise En Charge Temporaire

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PROMs : Patient Reported Outcome Measures (Résultats rapportés par les patients)

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

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SMR : Service Médical Rendu

SNDS : Système National des Données de Santé

SoC : Standard of Care (Traitement de Référence)

SOS : Soins Oncologiques de Support

TNM : Tumor Node Metastasis

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Table des matières

Introduction.....	16
I. Contexte de l'oncologie en France.....	17
I.1.1. Définition	17
I.1.1.1. Mécanisme de cancérisation	17
I.1.1.2. Types et stades de cancer	18
I.1.2. Épidémiologie	20
I.1.3. Facteurs de risques	21
I.1.4. Approches de traitement.....	22
I.2. Accès au marché	25
I.2.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	25
I.2.2. Évaluation du médicament par la Haute Autorité de Santé	27
I.2.2.1. La Commission de la Transparence	28
I.2.2.1.1. Le Service Médical Rendu	29
I.2.2.1.2. L'Amélioration du Service Médical Rendu	29
I.2.2.2. La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP)	30
I.2.3. Négociation du prix avec le CEPS	30
I.2.4. Remboursement	31
I.2.5. Spécificités d'évaluation des médicaments en oncologie	32
I.3. Dispositifs d'accès dérogatoire aux médicaments.....	32
I.3.1. Anciens accès dérogatoires aux médicaments.....	32
I.3.2. Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments, 2021	33
I.3.3. Accès compassionnel	35
I.3.4. Accès précoce	35
I.3.4.1. Critères d'éligibilité	36
I.3.4.2. Évaluation.....	37
I.3.4.3. Continuité de traitement	38
I.3.4.4. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD)	38
I.3.4.5. Conditions de suspensions et de retraits.....	39
I.3.4.6. Engagements du laboratoire et des professionnels de santé.....	39
I.3.4.7. Prise en charge pour les patients	39
II. Étude des avis rendus par la Commission de la Transparence pour les accès précoces en oncologie	41
II.1. Objectifs de l'étude	41
II.2. Méthodologie	41
II.2.1. Extraction des données	41
II.2.2. Variables analysées	43
II.2.3. Limites.....	44
II.2.4. Présentation des résultats	44
II.2.4.1. Vue d'ensemble des demandes d'autorisation d'accès précoces sur la période étudiée.....	44
II.2.4.2. Évaluation des demandes d'autorisation d'accès précoce sur la période étudiée.....	47
II.2.4.3. Évaluation dans le droit commun des médicaments ayant bénéficié d'un AP51	47
II.2.4.4. Délais.....	56
III. Discussion – Impacts et enjeux de l'accès précoce en oncologie en France	62

III.1. Impacts des Accès Précoces.....	62
III.1.1. Accélération de l'accès au marché	62
III.1.2. Sécurité et efficacité.....	63
III.1.3. Diversité des thérapies disponibles	64
III.1.4. Réponse aux besoins médicaux urgents	65
III.1.5. Génération de données cliniques	66
III.2. Enjeux des accès précoces.....	67
III.2.1. Stimulation de l'innovation	67
III.2.2. Refus d'accès précoce.....	67
III.2.3. Equité d'accès.....	68
III.2.4. Attentes des industriels.....	69
III.2.5. Suivi et transition vers le droit commun	70
III.2.6. Consentement éclairé	71
III.2.7. Conformité réglementaire	72
III.2.8. Sensibilisation des professionnels de santé	73
Conclusion.....	74
Références bibliographiques.....	76
Annexes	78
Serment De Galien.....	85

Table des illustrations

Figure 1 : Variation du taux de survie en fonction de la localisation du cancer	21
Figure 2 : Flowchart du recueil de données	42
Figure 3 : Répartition des indications les plus fréquentes dans les demandes d'AP	45
Figure 4 : Répartition des classes thérapeutiques des spécialités ayant fait l'objet d'une demande d'accès précoce	46
Figure 5 : Médicaments de l'étude déjà inscrits au remboursement pour une autre indication	47
Figure 6 : Répartition des types d'AP en oncologie sur la période du 01/07/2021 au 01/06/2024	47
Figure 7 : Répartition des AP : AP en cours vs AP rejetées selon l'étape AMM.....	48
Figure 8 : Raisons de refus des AP sur la période étudiée	49
Figure 9 : AP en cours et avis défavorable : transition vers le droit commun	51
Figure 10 : Revendications des niveaux d'ASMR pour les spécialités disposant d'un AP.....	53
Figure 11 : Proportion des SMR octroyés aux médicaments qui bénéficient d'une AP	54
Figure 12 : Proportion des ASMR octroyés aux médicaments qui bénéficient d'une AP.....	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Procédures d'obtention de l'AMM.....	26
Tableau 2 : Variables analysées lors de l'étude.....	43
Tableau 3 : Évaluation du besoin médical selon les CCP présentés dans les avis d'AP.....	50
Tableau 4 : Designs d'essais cliniques fournis dans les demandes d'AP	50
Tableau 5 : Spécialités ayant initialement reçu un avis défavorable pour un AP et qui ont été par la suite évaluées en droit commun.....	52
Tableau 6 : Différence de niveau d'ASMR entre celui revendiqué par l'industriel et celui octroyé par la HAS	56
Tableau 7 : Délai entre les dates des demandes d'AP et les dates d'octrois par le collège de la HAS	57
Tableau 8 : Délai entre l'octroi de l'AP et l'évaluation dans le droit commun par la CT	57
Tableau 9 : Délais pour les accès précoces pré-AMM.....	58
Tableau 10 : Délais pour les accès post-AMM.....	58

Introduction

En France, le parcours des patients atteints de cancer est souvent marqué par des traitements lourds et éprouvants. Malgré les avancées médicales, une proportion significative de ces patients se retrouve en échec thérapeutique, nécessitant des options alternatives et innovantes. Les traitements conventionnels s'avèrent parfois inefficaces, mettant en évidence le besoin crucial de nouvelles thérapies.

L'accès aux nouveaux traitements en oncologie, comme dans d'autres domaines thérapeutiques, est un processus exigeant, rigoureux et long. Les médicaments doivent passer par de multiples instances de régulation avant d'être accessibles aux patients, avec un délai moyen de 508 jours. (1) Ces procédures, bien qu'indispensables, retardent considérablement l'accès des patients à des traitements potentiellement bénéfiques.

Pour répondre à cette problématique, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2021 a initié une réforme majeure des procédures d'autorisation d'accès précoce. Auparavant, il existait un dispositif d'accès dérogatoire aux médicaments : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Le dispositif de l'ATU permettait uniquement d'accorder une autorisation temporaire pour les premières inscriptions de médicaments, et non pour les extensions d'indication. Par conséquent, la réforme a été entreprise pour remédier à cette situation.

Cette réforme a élargi le champ de compétence des autorités de santé et simplifié les procédures pour faciliter un accès plus rapide aux médicaments innovants pour les patients en impasse thérapeutique. C'est ainsi qu'a été créé le dispositif d'accès précoce (AP), permettant à certains patients de recevoir des médicaments avant leur mise sur le marché et la finalisation des évaluations selon les procédures standard.

En oncologie, le dispositif d'accès précoce est particulièrement stratégique et essentiel. Environ 1 AP octroyé sur 2 est un traitement d'oncologie. L'accès précoce permet de réduire significativement le temps d'attente pour les patients éligibles, assurant une introduction rapide des traitements innovants dans le parcours de soins. (2)

La Commission de la Transparence (CT) de la HAS et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) jouent un rôle déterminant en évaluant les demandes d'accès précoce, garantissant que les médicaments répondent à des critères stricts d'efficacité et de sécurité. Cependant, ce processus présente également des défis significatifs. La nécessité de maintenir un équilibre entre accélérer l'accès aux innovations thérapeutiques et préserver la rigueur scientifique et éthique dans l'évaluation des traitements est une priorité constante.

Cette thèse se propose d'explorer les impacts et les enjeux des dispositifs d'accès précoce en oncologie en France. Elle analysera non seulement les bénéfices de ces dispositifs pour les patients, mais également les défis liés à leur évaluation continue et à leur intégration durable dans le système d'évaluation des soins de santé. Les différentes parties prenantes, incluant les autorités de régulation, les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé, doivent collaborer étroitement pour garantir la sécurité, l'efficacité et l'accessibilité des nouvelles thérapies.

I. Contexte de l'oncologie en France

I.1.1. Définition

Depuis l'Antiquité, le cancer est une maladie redoutée et documentée. Le célèbre médecin grec Hippocrate, en observant les tumeurs, les compara aux crabes en raison de leurs prolongements évoquant les pattes de l'animal, les nommant alors « *karkinos* » et « *karkinoma* ». Cette analogie reflète l'apparence redoutable de certaines tumeurs.

Longtemps synonyme d'incurabilité, le cancer est aujourd'hui, grâce aux avancées médicales, souvent curable. Cependant, il reste associé à une symbolique sombre et puissante. Il est donc essentiel de réévaluer cette perception à la lumière des connaissances actuelles.

Biologiquement, le cancer est causé par un dysfonctionnement cellulaire, où certaines cellules commencent à se multiplier de manière anarchique, envahissant d'abord les tissus voisins puis se propageant à d'autres parties du corps sous forme de métastases¹.

Médicalement, le terme « cancer » recouvre un ensemble de maladies diverses. Ainsi, il serait plus juste de parler des « cancers » au pluriel, reconnaissant la diversité et la complexité de ces maladies.

I.1.1.1. Mécanisme de cancérisation

Chaque cellule naît, se multiplie pour donner naissance à de nouvelles cellules, puis finit par mourir, transmettant ainsi les gènes et toutes les informations qu'ils contiennent à ces nouvelles cellules. Cependant, il arrive que certains gènes présentent des anomalies. Dans ce cas, le programme de fonctionnement de la cellule peut être perturbé, et elle peut se comporter de façon anormale. Ces anomalies peuvent être réparées, induire la mort spontanée de la cellule, ou encore, dans certains cas, conduire à la survie de la cellule.

Un cancer est précisément cela : une maladie provoquée par une cellule initialement normale dont le programme se dérègle. Cette cellule se multiplie et produit des cellules anormales qui prolifèrent de manière anarchique et excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse que l'on appelle une tumeur maligne, autrement dit, cancéreuse.

Trois catégories de gènes ont été identifiées comme étant impliquées dans l'apparition du processus de cancérisation. Il s'agit :

- des « proto-oncogènes », qui ont pour rôle de favoriser la prolifération normale des cellules. Une mutation sur ces gènes, les transformant alors en « oncogènes », peut entraîner une activation de leur fonctionnement, induisant ainsi une stimulation anormale de la prolifération cellulaire
- des gènes « suppresseurs de tumeur », qui ont, au contraire, pour rôle de freiner la prolifération normale des cellules. Une mutation sur ces gènes peut entraîner une inactivation ou une diminution de leur fonctionnement, conduisant également à une stimulation anormale de la prolifération cellulaire
- des gènes qui permettent à la cellule de réparer son ADN lorsqu'il est endommagé : la déficience de ces gènes joue un rôle-clé dans l'apparition des cancers.

¹ Une métastase est la dissémination de cellules cancéreuses provenant d'une tumeur primaire vers des sites distants dans l'organisme, où elles implantent et forment de nouvelles tumeurs secondaires.

Plus précisément, le développement d'un cancer peut être décrit en différentes étapes : l'initiation, la promotion et la progression.

Au cours de l'initiation, une lésion majeure se produit au niveau de l'ADN d'une cellule, entraînant sa transformation. Ensuite, vient la promotion : la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques. Enfin, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse, se multipliant de manière anarchique et perdant en partie son caractère différencié, lié au tissu auquel elle appartenait. L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps où se forment les métastases.

Ce processus de transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un processus lent, qui peut s'étendre sur des décennies. Une fois transformées, les cellules cancéreuses développent plusieurs caractéristiques :

- Elles deviennent indépendantes des signaux qui régulent habituellement leur croissance et leur division.
- Elles acquièrent la capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée.
- Elles ont la capacité à se diviser indéfiniment.

Par la suite, les cellules cancéreuses sont capables de provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, un processus appelé angiogenèse, qui alimente la tumeur en oxygène et en nutriments. Sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas croître. Elles vont également s'insinuer dans les tissus sains voisins et migrer dans l'organisme pour former des métastases.

Les cellules cancéreuses peuvent également corrompre les cellules qui les entourent et les utiliser à leur avantage, formant ainsi un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales travaillant ensemble.

Aussi, il arrive que les cellules cancéreuses perdent leur identité d'origine, c'est-à-dire les caractéristiques propres aux cellules du tissu auquel elles appartenaient. Ce phénomène est dû aux anomalies génétiques répétées à l'origine d'un cancer, transformant les cellules de sorte qu'elles perdent progressivement leurs caractéristiques d'origine. Lors de la découverte d'un cancer, il arrive que l'anatomopathologiste, chargé de l'analyse microscopique, ne parvienne plus à déterminer l'origine de la cellule ; on parle alors de tumeur "indifférenciée". À l'inverse, certaines tumeurs sont constituées de cellules peu différentes de la cellule d'origine ; elles sont dites "différenciées". Au sein d'une tumeur, la perte des caractéristiques d'origine des cellules, c'est-à-dire la perte de leurs caractéristiques histologiques, constitue l'un des critères d'agressivité de la tumeur. (3)

I.1.1.2. Types et stades de cancer

La classification des cancers repose sur leur histologie, définie comme la nature du tissu dans lequel ils se développent. Cette classification permet de distinguer plusieurs types de cancers.

- Les carcinomes : ils se forment dans l'épithélium, le tissu qui recouvre les surfaces internes et externes du corps. Parmi eux, les adénocarcinomes se développent à partir de l'épithélium glandulaire (tel que le sein et la prostate).
- Les sarcomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans des tissus de support tels que les os, la graisse ou les muscles. On trouve par exemple les ostéosarcomes (cancers osseux), les liposarcomes (cancers des tissus graisseux) et les rhabdomyosarcomes (cancers des muscles striés).

- Cancers hématopoïétiques : ils se développent dans la moelle osseuse, où sont produits les globules rouges, blancs et plaquettes, ainsi que dans d'autres organes lymphoïdes. Ils comprennent les leucémies, les myélomes et les lymphomes.(4)

Les tumeurs solides (carcinomes et sarcomes) sont caractérisées par une masse individualisée, tandis que les cancers hématopoïétiques touchent les cellules sanguines, présentes dans la moelle osseuse ou le sang, et se répandent dans tout le corps de manière diffuse.

L'identification précise du type de cancer repose sur l'examen anatomopathologique² des tissus contenant les cellules cancéreuses, prélevés lors d'une biopsie ou de l'ablation chirurgicale de la tumeur. Cet examen permet de poser le diagnostic et d'évaluer le pronostic, guidant ainsi les choix thérapeutiques. Au-delà de cette étape, des stratégies émergent pour améliorer la caractérisation des cancers, notamment en identifiant des biomarqueurs spécifiques détectables dans le sang. Cette approche vise à développer des traitements plus ciblés et efficaces.

- Classification des tumeurs solides :

Les médecins se basent généralement sur le système international de classification TNM (Tumor, Node, Metastasis), qui repose sur la taille de la tumeur (T), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses (N), la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps (M). Ce système distingue cinq stades différents, numérotés de 0 à 4 (5) :

- Le stade 0, correspondant à une tumeur dite in situ³
- Le stade 1, correspondant à une tumeur unique et de petite taille
- Le stade 2, correspondant à un volume local plus important
- Le stade 3, correspondant à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants
- Le stade 4, correspondant à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases.

- Classification des cancers hématopoïétiques :

Chaque type de cancer hématopoïétique possède sa propre classification. Par exemple, pour le myélome multiple, c'est la classification de Durie-Salmon qui est utilisée. Elle détermine deux stades, A et B, en fonction du dosage de certains éléments dans le sang et des radiographies du squelette.

Cette compréhension détaillée des types de cancers et de leur classification est essentielle pour guider les décisions thérapeutiques.

² Un examen anatomopathologique est une analyse microscopique des tissus prélevés sur un patient, permettant de diagnostiquer diverses maladies, dont les cancers. Cette technique fournit des informations cruciales sur la nature et l'étendue de la maladie.

³ Forme tumorale pré-cancéreuse se caractérisant par une absence d'invasion des tissus environnants.

I.1.2. Épidémiologie

En 2023, 433 136 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués, ce qui représente environ 1 200 diagnostics chaque jour. (6) Ce nombre a doublé depuis 1990.

Observer uniquement le nombre brut de nouveaux cas de cancers ne permet pas de faire des comparaisons précises sur une période donnée. En effet, ces chiffres sont influencés par les évolutions démographiques telles que la croissance et le vieillissement de la population. Pour comparer objectivement, année après année, le risque de développer un cancer ou d'en mourir, on utilise des taux dits "standardisés". Ces taux prennent en compte les variations démographiques, offrant ainsi une perspective plus précise.

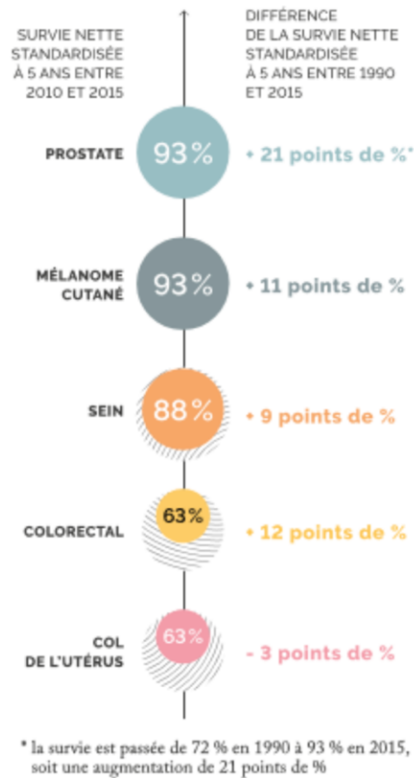
Ce mode de calcul révèle des tendances encourageantes chez les hommes, avec une diminution ou une stabilité des taux d'incidence pour les cancers les plus fréquents (prostate, poumon, côlon-rectum). En revanche, chez les femmes, certaines augmentations sont préoccupantes : le cancer du poumon a augmenté de 5 % et celui du pancréas de 3,3 %. Les cancers du sein et du côlon-rectum montrent également de légères augmentations de 0,9 % et 0,2 % respectivement. À noter que le cancer du col de l'utérus a diminué de 1,4 %. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans pour les hommes et de 68 ans pour les femmes. (6)

Entre 2010 et 2018, la mortalité par cancer a baissé de 2,0 % par an chez les hommes et de 0,7 % par an chez les femmes. (6) Cette diminution est due à des diagnostics plus précoces, des traitements plus efficaces et une réduction globale du risque de décès par cancer. Chez les hommes, le cancer du poumon reste la principale cause de décès, suivi par les cancers colorectaux et de la prostate. Chez les femmes, le cancer du sein est la principale cause de décès, suivi par le cancer du poumon et le cancer colorectal.

La survie à cinq ans pour les personnes diagnostiquées avec un cancer varie selon la localisation du cancer. D'autres facteurs, tels que l'âge et l'état de santé général au moment du diagnostic, sont également déterminants. Un dépistage précoce améliore significativement les chances de survie. (6)

POUR QUELS CANCERS OBSERVE-T-ON LES MEILLEURS TAUX DE SURVIE ?

Ces dernières années, les progrès de la recherche ont permis d'améliorer la survie des personnes atteintes de nombreux cancers (liste non exhaustive).



QUELS SONT LES CANCERS DE MAUVAIS PRONOSTIC ?

Certains cancers sont dits « de mauvais pronostic » : poumon, pancréas, œsophage, foie, système nerveux central, leucémies aiguës myéloïdes, ovaire, estomac... Pour eux, et malgré les progrès de la recherche, le taux de survie à 5 ans reste plus faible.

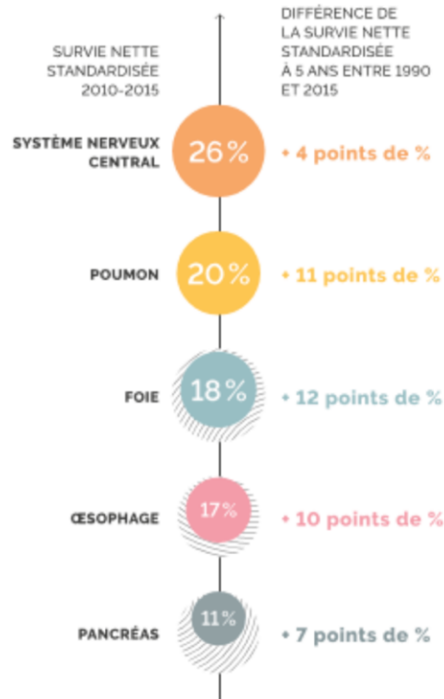


Figure 1 : Variation du taux de survie en fonction de la localisation du cancer

Source : Cancer chiffres clés, Institut National du Cancer

I.1.3. Facteurs de risques

Le cancer n'est jamais attribuable à une seule cause. Il résulte d'un ensemble de facteurs, souvent susceptibles d'interagir entre eux, conduisant au développement de la maladie. (7)

• Facteurs externes :

Ils sont principalement liés à l'environnement et au mode de vie. Les agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits chimiques, tels que le tabac, ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire), favorisent l'apparition de cellules cancéreuses. Les virus et les bactéries peuvent également être à l'origine de certains cancers, tels que celui du col de l'utérus lié au papillomavirus humain, celui du foie lié au virus de l'hépatite B, ou encore celui de l'estomac lié à la bactérie *Helicobacter pylori*. Agir sur ces facteurs externes, comme en limitant sa consommation d'alcool, en évitant une exposition excessive au soleil, ou en ayant une alimentation saine, pourrait potentiellement éviter jusqu'à 40% des cas de cancer.

- Facteurs internes :

L'âge et l'hérédité jouent un rôle central. Le vieillissement est un facteur déterminant, les cancers étant nettement plus fréquents à partir de 60 ans. Cela est dû à l'accumulation des agressions externes subies par les cellules et, probablement, à une moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées. L'hérédité peut également jouer un rôle majeur, certaines personnes étant plus susceptibles de développer un cancer en raison de mutations héritées de leurs parents et présentes dans toutes leurs cellules. Dans ces cas, un nombre moindre de mutations acquises ultérieurement est nécessaire pour déclencher le processus de cancérisation.

- Prédisposition génétique :

Elle survient lorsque la mutation qui se produit au moment de la division cellulaire affecte l'ADN d'une cellule de la lignée germinale⁴. Lorsque ce type de mutation est impliqué dans un cancer, on parle de forme héréditaire ou de prédisposition génétique au cancer. Seuls 5 à 10 % des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue, et dans la plupart des cas, ils sont associés à des histoires familiales de cancer très évocatrices. Les mutations héréditaires prédisposant au cancer les plus connues concernent les gènes BRCA1 et BRCA2⁵, qui engendrent un surrisque important de cancers du sein et de l'ovaire. Les personnes porteuses de cette mutation ont un risque sur deux de la transmettre à chacun de leurs enfants.

I.1.4. Approches de traitement

La stratégie thérapeutique est élaborée lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et dépend à la fois de la nature de la tumeur et du profil du patient (âge et autres maladies associées). Généralement, elle implique l'utilisation de plusieurs approches thérapeutiques, souvent appliquées de manière séquentielle ou combinée.

La lutte contre le cancer s'appuie sur plusieurs stratégies thérapeutiques majeures, dont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et l'immunothérapie, qui sont largement utilisées en fonction des caractéristiques de la tumeur et du profil du patient. En outre, pour certains cancers du sang, comme les leucémies et les lymphomes, une greffe de moelle osseuse peut être nécessaire. (8)

- La radiothérapie :

Cette modalité thérapeutique repose sur l'utilisation de rayons ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être administrée de deux manières : la radiothérapie externe, où les rayons sont émis par une source externe placée au regard de la lésion, et la radiothérapie interne (ou curiethérapie), où les rayonnements sont émis par une source introduite directement sur le site de la tumeur. Ces traitements, qu'ils soient utilisés seuls ou en combinaison avec la chimiothérapie, visent généralement à guérir la maladie ou à soulager

⁴ Ensemble des cellules qui transmettent les mutations génétiques à leur descendance lors de la reproduction sexuée.

⁵ Les gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2 sont essentiels pour la réparation des lésions de l'ADN (notamment cassures du double brin) qui se produisent couramment dans nos cellules. Lorsqu'il y a une altération dans l'un de ces deux gènes, cette fonction est perturbée, ce qui entraîne une augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire.

les symptômes locaux associés à la tumeur. Les séances de radiothérapie, souvent réalisées en ambulatoire, permettent au patient de rentrer chez lui peu de temps après le traitement.

- La chimiothérapie :

Le traitement par chimiothérapie implique l'utilisation de substances chimiques qui visent à éliminer ou à affaiblir les cellules cancéreuses. La chimiothérapie est une approche thérapeutique globale qui a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses ou d'entraver leur capacité à se reproduire dans l'ensemble du corps. Cette méthode utilise une gamme étendue de médicaments de chimiothérapie, souvent combinés pour accroître l'efficacité du traitement. Ces médicaments peuvent être administrés par voie parentérale (perfusion, injection) ou par voie orale (sous forme de comprimés). Bien que les médicaments de chimiothérapie ciblent principalement les cellules cancéreuses, ils peuvent également affecter les cellules saines qui se divisent rapidement, entraînant ainsi des effets indésirables tels que nausées, vomissements, perte de cheveux et fatigue. Ces effets secondaires, qui varient selon les médicaments et la sensibilité particulière de la personne, sont généralement temporaires mais peuvent être difficiles à supporter.

- La chirurgie :

La chirurgie demeure le principal traitement du cancer, utilisé dans environ 80 % des cas. Elle vise à retirer la tumeur et peut être curative, diagnostique ou palliative. Les avancées technologiques permettent aujourd'hui des interventions moins invasives, favorisant des micro-incisions et réduisant ainsi le traumatisme pour le patient.

- La thérapie ciblée :

La thérapie ciblée regroupe un ensemble de médicaments élaborés pour entraver la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses en interférant avec des altérations moléculaires ou des mécanismes préalablement identifiés qui favorisent leur développement ou leur dissémination. Cette approche dite « ciblée » se distingue de la chimiothérapie car elle permet d'agir de manière plus spécifique sur les cellules tumorales, limitant ainsi les dommages aux cellules normales. Cependant, ces thérapies présentent également des effets indésirables spécifiques, qui sont différents de ceux causés par la chimiothérapie, incluant : diarrhées, troubles cutanés, fatigue, diminution des globules blancs et des plaquettes.

- L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie bloque l'action des hormones responsables de la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. Cette approche thérapeutique est principalement utilisée dans le traitement des cancers gynécologiques et prostatiques, appelés cancers hormono-dépendants. Certains types de cancer du sein ou de la prostate présentent une sensibilité particulière aux hormones, ce qui signifie que les hormones féminines (œstrogènes, progestérone) ou les hormones masculines (testostérone) produites naturellement par l'organisme favorisent leur croissance.

L'hormonothérapie vise à contrecarrer l'action stimulante des hormones féminines ou de la testostérone sur les cellules cancéreuses, ce qui permet d'interrompre le développement du cancer.

- L'immunothérapie :

Les stratégies d'immunothérapie dans le traitement du cancer peuvent être regroupées en trois grandes catégories.

Tout d'abord, la stimulation du système immunitaire du patient pour qu'il réagisse contre les cellules tumorales. (9) Une stratégie consiste à modifier génétiquement des cellules immunitaires du malade pour les armer contre la tumeur (cellules CAR-T⁶ dans des formes de leucémies ou lymphomes). Une autre stratégie repose sur le vaccin thérapeutique destiné à stimuler et diriger le système immunitaire spécifiquement contre les cellules cancéreuses en lui présentant un antigène tumoral (molécule issue des cellules cancéreuses) capable de déclencher une réaction immunitaire forte. Ces vaccins anticancers sont personnalisés et adaptés au profil moléculaire de la tumeur du patient.

Ensuite, le blocage des signaux tumoraux spécifiques est réalisé avec des anticorps monoclonaux, bispécifiques et conjugués. Les anticorps monoclonaux ciblent spécifiquement les récepteurs présents à la surface des cellules tumorales ou de leur microenvironnement, inhibant ainsi leur activité. Les anticorps bispécifiques reconnaissent deux cibles différentes à la fois, tandis que les anticorps conjugués permettent d'acheminer des molécules toxiques vers les cellules cancéreuses, réduisant ainsi les effets indésirables du traitement cytotoxique.

Enfin, l'inhibition des mécanismes immunitaires est réalisée par les inhibiteurs de "checkpoints" immunitaires. Certains anticorps monoclonaux bloquent les interactions entre les cellules tumorales et les lymphocytes T, levant ainsi les mécanismes d'inhibition immunitaire induits par la tumeur. (9)

L'immunothérapie constitue une approche prometteuse dans le traitement du cancer, mobilisant et armant le système immunitaire contre les cellules tumorales de différentes manières.

- La greffe de moelle osseuse :

Elle constitue une option thérapeutique importante dans le traitement de certaines formes de cancers du sang, offrant la possibilité de remplacer la moelle osseuse détruite par la maladie ou par un traitement agressif, et ainsi de doter le patient d'un nouveau système immunitaire pour lutter contre la maladie.

Les cancers nécessitent une prise en charge complexe et multidisciplinaire. La coordination des soins entre les différents professionnels de santé est essentielle pour assurer des traitements efficaces et une prise en charge globale.

En complément des traitements visant à lutter contre le cancer, les soins oncologiques de support (SOS) sont un élément essentiel du parcours de soins des personnes atteintes de cancer. Ils sont définis comme « *l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, conjointement aux traitements oncologiques ou onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a* » (10) Ils sont déployés pour atténuer les effets indésirables des traitements et la douleur liée à la maladie. La plupart des effets indésirables des traitements anticancéreux peuvent désormais être traités ou prévenus grâce à une prise en charge spécifique. De même, la douleur causée par la maladie, les traitements ou certains actes de soins peut être anticipée ou soulagée. Au cours des vingt dernières années, les soins de support ont connu un développement significatif, améliorant considérablement la tolérance aux traitements et la qualité de vie des patients. Cette évolution se traduit par la réduction des

⁶ Il s'agit de lymphocytes T modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur chimérique capable de reconnaître et de cibler des antigènes spécifiques présents à la surface des cellules cancéreuses.

nausées, des vomissements, du risque de neutropénie⁷ et par la prise en charge de la fatigue, ainsi que par la lutte contre l'inflammation des muqueuses⁸.

Parallèlement, les séances d'éducation thérapeutique se sont développées pour permettre aux patients de mieux comprendre et gérer leurs traitements, en reconnaissant notamment les complications nécessitant une intervention rapide des professionnels de santé, en connaissant les signes et les meilleures conditions d'utilisation des médicaments, contribuant ainsi à réduire les complications graves.

I.2. Accès au marché

L'accès au marché dans l'industrie pharmaceutique est un processus complexe et multidimensionnel, essentiel pour que les médicaments et dispositifs médicaux parviennent aux patients. Ce parcours englobe l'obtention des autorisations réglementaires, l'évaluation de la valeur thérapeutique et économique des produits, la recommandation du remboursement et les négociations de prix avec les organismes payeurs. Par ailleurs, il inclut la mise en œuvre des stratégies de commercialisation et de distribution, ainsi que la surveillance continue de la sécurité et de l'efficacité des produits après leur mise sur le marché. Ces étapes indispensables assurent non seulement la disponibilité des innovations thérapeutiques, mais aussi leur intégration harmonieuse dans la prise en charge des patients.

I.2.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

La première étape de l'accès au marché est l'obtention de l'AMM.

L'AMM est délivrée par les autorités réglementaires, telles que l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Europe ou l'ANSM en France.

La délivrance d'une AMM repose sur une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice/risque du produit. Cela implique l'examen de plusieurs aspects clés :

- La démonstration de l'efficacité du médicament en fonction des indications visées, c'est-à-dire les maladies ciblées, du profil des patients auxquels il est destiné, et de la posologie recommandée, incluant la dose et la durée du traitement.
- Les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation, ainsi que leur fréquence, tels que recueillis lors des essais non cliniques et cliniques.
- La qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament, tant pour la substance active que pour le produit fini, ainsi que la qualité des procédés de fabrication.

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, le laboratoire pharmaceutique doit soumettre un dossier complet à l'autorité compétente, qu'elle soit nationale ou européenne. Ce dossier doit inclure :

⁷ La neutropénie correspond à une diminution anormale du nombre de neutrophiles, un type de globules blancs essentiels dans la défense de l'organisme contre les infections.

⁸ Aussi appelées mucites.

- Les données recueillies lors des essais précliniques⁹ ainsi que lors des essais cliniques¹⁰.
- Les informations concernant la qualité chimique ou microbiologique du produit fini et les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini.
- Pour les médicaments génériques, le dossier de demande d'AMM doit également contenir des études de bioéquivalence comparées au princeps¹¹.

Dans les pays de l'Union européenne, il existe quatre procédures permettant d'obtenir une AMM : trois procédures européennes et une procédure nationale.

Tableau 1 : Procédures d'obtention de l'AMM

	Niveau européen			Niveau national
	Procédure centralisée	Procédure décentralisée	Procédure de reconnaissance mutuelle	Procédure nationale
Pour qui ?	Concerne les médicaments destinés à tous les états membres	Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres.	Pour les médicaments qui ont déjà obtenu une AMM dans un des États membres de l'Union européenne selon une procédure nationale	Pour les médicaments pour lesquels la commercialisation n'est envisagée que dans un seul État membre de l'Union européenne
Qui la délivre ?	Délivrée par la Commission européenne de l'EMA	Octroyées par l'État de référence (pour la France, ANSM)	Délivrée par les autorités compétentes des États membres concernés (pour la France, ANSM)	Évaluée et octroyée par l'autorité compétente de l'État (ANSM)
Notes importantes	Obligatoire pour : - Les médicaments de thérapie innovante			

⁹ Il s'agit des tests effectués sur des animaux, des cellules et des tissus. Les données étudiées seront pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

¹⁰ Les essais cliniques sont réalisés sur des êtres humains et évaluent la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament. Ils se déroulent en quatre phases distinctes et successives, chacune étant associée à un essai différent.

¹¹ Médicament d'origine à partir duquel sont développés les médicaments génériques.

	- Les médicaments issus des biotechnologies - Les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) - Les médicaments orphelins			
--	---	--	--	--

Une fois l'AMM obtenue, la décision de commercialiser le médicament appartient exclusivement au laboratoire pharmaceutique. Si le laboratoire ne commercialise pas le médicament dans les trois années suivant l'obtention de l'AMM, celle-ci devient caduque.

L'AMM ou l'enregistrement sont initialement délivrés pour une durée de cinq ans. Ils peuvent être renouvelés sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou EMA décide, pour des raisons de pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire de cinq ans.

Après l'octroi de l'AMM ou de l'enregistrement, des modifications peuvent être apportées soit à la demande du laboratoire (par exemple, un changement de composition ou une extension d'indication), soit imposées par les autorités compétentes (par exemple, l'introduction d'un nouvel effet indésirable). Ces modifications doivent être autorisées avant d'être mises en œuvre. (11)

I.2.2. Évaluation du médicament par la Haute Autorité de Santé

La HAS est une autorité publique indépendante à vocation scientifique chargée d'évaluer les produits de santé à la fois sur les plans clinique et économique. Son rôle est de formuler des recommandations visant à optimiser et à uniformiser les pratiques et les organisations dans le domaine de la santé. La HAS a aussi pour mission d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients, notamment à travers la certification des établissements de santé.

La HAS joue un rôle principal dans l'évaluation clinique et économique des médicaments pour leur admission ou maintien au remboursement par l'assurance maladie, ainsi que pour la négociation de leur prix, après l'obtention de l'AMM. Deux commissions de la HAS sont impliquées dans ce processus : la commission de la transparence (CT) et la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). La CEESP intervient spécifiquement pour les médicaments innovants susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

Depuis le 1er juillet 2021, la HAS a également pour mission d'évaluer les médicaments dans le cadre de l'"accès précoce". Cette procédure dérogatoire exceptionnelle permet la mise à

disposition et la prise en charge rapide de certaines indications de médicaments lorsque des conditions spécifiques sont réunies. (12)

I.2.2.1. La Commission de la Transparence

La Commission de la Transparence de la HAS est responsable de l'évaluation scientifique et médico-économique des produits de santé. La mission principale de la CT est de recommander aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la prise en charge des médicaments présentant un intérêt scientifiquement et médicalement avéré, en tenant compte des alternatives disponibles. Il s'agit d'une commission d'experts majoritairement cliniciens, reconnus pour leur expertise spécialisée dans un domaine thérapeutique ainsi que dans l'évaluation du médicament.

L'évaluation médicale et scientifique réalisée par la CT repose sur l'analyse exhaustive de toutes les données cliniques disponibles à un moment donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. Cette évaluation est temporaire, susceptible d'évoluer au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles données d'efficacité et de tolérance. (13)

Une attention particulière est accordée aux critères suivants lors de l'évaluation :

- La qualité de la démonstration¹²
- L'ampleur de l'effet en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance, en tenant compte de la solidité de la démonstration.
- La pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, en fonction des besoins médicaux.

La CT évalue donc les médicaments qui ont obtenu leur AMM en vue de leur prise en charge par l'Assurance Maladie. L'évaluation de la valeur clinique du produit a lieu à partir de la note d'intérêt thérapeutique (NIT) qui est rédigée et soumise par le laboratoire pharmaceutique au Service d'Évaluation des Médicaments de la Haute Autorité de Santé. La NIT détaille, selon le point de vue de l'industriel, le besoin médical dans la pathologie, les comparateurs cliniquement pertinents, les résultats des essais cliniques, le positionnement du médicament dans la stratégie thérapeutique, ainsi que les revendications de SMR, d'ASMR, et de population cible.

La CT va donc évaluer le Service Médical Rendu (SMR) du médicament, c'est-à-dire son efficacité et son intérêt thérapeutique. Elle évalue également l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui mesure la valeur ajoutée du médicament par rapport aux traitements déjà disponibles. La commission de transparence évalue aussi la place dans la stratégie thérapeutique, la population cible, le caractère approprié du conditionnement et les études complémentaires

Il s'agit d'une décision nationale qui est rendue sous la forme d'un avis de transparence¹³. Dans cet avis de transparence, la HAS peut indiquer les données complémentaires indispensables à la réévaluation du SMR pour répondre aux incertitudes de la CT. Le produit sera alors réévalué une fois ces données disponibles.

¹² Comprenant la comparaison et la sélection du ou des comparateurs, la rigueur méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population étudiée à celle de l'indication, la pertinence des critères de jugement clinique et leur importance.

¹³ Aussi appelé, avis de CT.

I.2.2.1.1. Le Service Médical Rendu

Le SMR détermine si un médicament présente un intérêt clinique suffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale. Le SMR est évalué pour chaque indication.

Le SMR prend en compte 5 dimensions :

- La gravité de l'affection pour laquelle le médicament est destiné
- L'efficacité (la quantité d'effet du médicament et sa démonstration) ainsi que les effets indésirables du médicament
- Le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament
- La place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis des autres options de traitement disponibles
- Son intérêt de santé publique (ISP)¹⁴

Le niveau de SMR conditionne le taux de remboursement du médicament, fixé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Le SMR peut être qualifié comme important, modéré, faible ou insuffisant. (13)

I.2.2.1.2. L'Amélioration du Service Médical Rendu

L'appréciation de l'ASMR constitue une évaluation du progrès thérapeutique ou diagnostique apporté par un médicament, en particulier en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles. Elle vise à mesurer l'utilité du médicament par rapport aux options thérapeutiques déjà disponibles, en attribuant un niveau d'ASMR sur une échelle de 5 niveaux qui reflète le degré d'amélioration thérapeutique apportée :

- ASMR I : amélioration majeure du service rendu.
- ASMR II : amélioration importante du service rendu.
- ASMR III : amélioration modérée du service rendu.
- ASMR IV : amélioration mineure du service rendu.
- ASMR V : absence d'amélioration du service rendu, signifiant qu'aucun progrès thérapeutique n'est observé.

Le niveau d'ASMR revêt une importance significative dans la fixation du prix du médicament remboursable.

Les déterminants de l'ASMR sont :

- La qualité de la démonstration¹⁵.
- La quantité d'effet supplémentaire¹⁶ et la pertinence clinique¹⁷.
- La qualité de vie .
- Le besoin médical.

¹⁴ C'est-à-dire son impact sur la santé de la population française en tenant compte de la couverture du besoin, de la gravité de l'affection traitée et de la prévalence

¹⁵ Cela correspond au choix du comparateur, aux critères de jugement, au schéma de l'étude.

¹⁶ Mesure l'importance de l'effet du médicament vis-à-vis du comparateur cliniquement pertinent (CCP), en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et de tolérance.

¹⁷ Appréciée en fonction du contexte médical.

L'ASMR est déterminée par rapport au(x) comparateur(s) utilisé(s) dans l'étude. Le libellé précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier du progrès identifié.

Cependant, cette évaluation représente un instantané dans un environnement potentiellement évolutif. (13)

I.2.2.2. La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP)

En parallèle de l'évaluation faite par la commission de la transparence (CT), certains médicaments pour lesquels une demande de remboursement est sollicitée, doivent être évalués par la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Il s'agit des médicaments présumés innovants, pour lesquels le laboratoire revendique une ASMR I à III et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique formule un avis économique qu'elle transmet ensuite au CEPS, dans le but d'assister ce dernier dans la négociation des prix de ces produits. L'avis économique est élaboré de manière indépendante de celui émis par la CT.

Cette évaluation vise à analyser le coût au regard du bénéfice thérapeutique. La CEESP se base sur les données fournies par le laboratoire, notamment l'analyse de l'efficacité médico-économique¹⁸ ainsi que l'analyse de l'impact budgétaire. (14)

I.2.3. Négociation du prix avec le CEPS

La négociation du prix des médicaments avec le CEPS constitue une étape nécessaire dans le processus de fixation des prix des produits de santé en France.

Le CEPS, une instance interministérielle sous l'autorité des ministères de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, est chargé principalement par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Le cadre réglementé et transparent défini par le code de la sécurité sociale guide les activités du CEPS. (15)

Il existe une convention entre le CEPS et les entreprises du médicament, il s'agit de l'accord cadre. Cet accord cadre est un cadre de régulation et de négociation visant à définir les conditions de fixation et de révision des prix des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale. Il est primordial pour garantir un équilibre entre la viabilité économique des entreprises pharmaceutiques et la soutenabilité financière du système de santé. Il permet aussi d'encadrer les négociations individuelles entre le CEPS et chaque entreprise pour chaque médicament, assurant une cohérence globale dans la politique de prix des médicaments en France.

Le prix des médicaments n'est donc pas défini réglementairement mais est régulé et déterminé par le CEPS dans le cadre d'une convention avec le fabricant. Ce prix est influencé par divers éléments, tels que le niveau d'ASMR, les prix des médicaments comparables sur le marché, les prix pratiqués en Europe, les projections de ventes en fonction de la population cible, et l'évaluation médico-économique. Le laboratoire pharmaceutique soumet une note d'intérêt économique où il revendique le prix souhaité, servant de base à la négociation avec le CEPS.

¹⁸ Met en balance le coût du médicament par rapport à son bénéfice thérapeutique.

Les échanges entre le laboratoire et le CEPS visent à trouver un accord sur le prix du médicament, en tenant compte des intérêts économiques et des impératifs de santé publique. Le CEPS est composé de représentants des autorités de tutelle, notamment des directions ministérielles et de l'UNCAM, assurant ainsi une approche équilibrée et professionnelle dans les négociations.

Après la mise sur le marché d'un médicament, le CEPS peut proposer des baisses de prix afin de réaliser les économies prévues dans la LFSS.

Ces ajustements tarifaires, illustrant le concept de régulation dynamique des prix des médicaments, tiennent compte du cycle de vie du produit, de l'évolution des prix des médicaments comparables, des réévaluations effectuées par la HAS, des extensions d'indications, et de l'expiration des brevets.

I.2.4. Remboursement

Une fois le prix fixé, le processus de remboursement des médicaments en France, qui est encadré et régulé, peut commencer. Le remboursement des médicaments est financé par le budget de l'État à travers la LFSS, qui couvre les dépenses de soins et de biens médicaux.

Le remboursement est conditionné par l'inscription du médicament sur une liste spécifique :

- Pour les médicaments pris en charge à l'hôpital, ils doivent être inscrits sur la liste "collectivités", sans limitation de durée.
- Pour les produits disponibles en pharmacie de ville, ils doivent être inscrits sur la liste "sécurité sociale", avec une inscription valable pour cinq ans.

Cette inscription nécessite l'avis de CT de la Haute Autorité de Santé, qui évalue le médicament avant son inscription. L'évaluation est basée sur les données cliniques, leur niveau de preuve et leur pertinence clinique. Chaque indication de l'AMM est évaluée individuellement, et l'inscription se fait indication par indication.

Le SMR, qui est fixé par la CT détermine le taux de remboursement (16) :

- Un SMR insuffisant entraîne un avis défavorable au remboursement, avec un taux de 0 %.
- Un SMR important est remboursé à 65 %.
- Un SMR modéré est remboursé à 30 %.
- Un SMR faible est remboursé à 15 %.

Les frais restants à la charge des patients sont couverts par les mutuelles privées. En France, les patients ont des dépenses directes relativement faibles comparées à d'autres pays.

De plus, pour les patients atteints d'un cancer, le régime de l'Affection Longue Durée (ALD) permet une prise en charge intégrale de tous les médicaments remboursables.

Le remboursement est officialisé par le ministère de la santé via la publication d'un arrêté de prise en charge au Journal Officiel (JO).

I.2.5. Spécificités d'évaluation des médicaments en oncologie

Les spécificités de l'évaluation des médicaments en oncologie sont incontournables en raison de la nature complexe et hétérogène des cancers. Ce domaine revêt une importance particulière en raison de la nécessité d'innovations thérapeutiques pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients atteints de cancer.

Lors des essais cliniques en oncologie, les critères d'évaluation doivent démontrer que le médicament testé apporte un bénéfice clinique significatif pour les patients. Le critère de jugement privilégié, notamment pour les cancers à un stade avancé, est la survie globale. De plus, des données qualitatives sur la qualité de vie des patients, ayant une valeur démonstrative, sont également requises pour valider l'efficacité du traitement. (13)

De plus, parmi les méthodologies innovantes utilisées dans ce contexte, on retrouve l'essai "basket". (13) Ce type d'essai vise à évaluer un médicament ou une combinaison de médicaments sur une population de patients atteints de différents types de cancers, mais partageant la même altération ou le même profil moléculaire, indépendamment de l'histologie et de la localisation des tumeurs. L'objectif principal des essais "basket" est d'évaluer des médicaments ciblés agissant de manière sélective sur le profil moléculaire ou génomique impliqué dans le développement de ces différents cancers. Cette approche repose sur l'hypothèse que le sous-type moléculaire est plus déterminant que l'histologie, et que le bénéfice antitumoral est principalement lié à ce mécanisme moléculaire spécifique.

Aussi, dans le domaine de l'oncologie, pour les situations où il existe une population limitée et pas d'alternatives thérapeutiques, l'utilisation d'un groupe placebo peut aider à établir l'efficacité réelle du médicament testé. Cependant, il est important de souligner que la décision d'inclure un groupe placebo dans un essai clinique doit être soigneusement considérée et éthiquement justifiée. Des protocoles stricts doivent être mis en place pour garantir que les patients participant à l'essai clinique sont pleinement informés des risques et des bénéfices potentiels, et que leur sécurité et leur bien-être sont protégés tout au long de l'étude.

I.3. Dispositifs d'accès dérogatoire aux médicaments

I.3.1. Anciens accès dérogatoires aux médicaments

Les accès dérogatoires aux médicaments sont essentiels pour répondre aux besoins urgents des patients. Avant la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments en 2021, il existait quatre principaux types de dispositifs dérogatoires. Pour mieux comprendre les changements apportés par la réforme, voici une présentation de ces dispositifs antérieurs :

- Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte

Les ATU de cohorte étaient destinées à des groupes de patients en attente de l'AMM d'un médicament. Ce type d'ATU, sur la base d'un protocole mis en place entre l'ANSM et le laboratoire pharmaceutique, était délivré lorsque la demande d'AMM avait déjà été déposée ou devait l'être dans un délai déterminé par le demandeur. Elles permettaient ainsi l'utilisation collective d'un médicament avant son autorisation officielle, offrant une solution provisoire mais vitale pour les patients concernés.

- Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative

Les ATU nominatives, quant à elles, étaient délivrées sous la responsabilité d'un médecin pour un patient spécifique ne pouvant être inclus dans une recherche biomédicale. Ces

autorisations concernaient des médicaments susceptibles d'apporter un bénéfice significatif au patient, particulièrement dans les cas où les traitements disponibles étaient insuffisants et où des conséquences graves étaient fortement probables sans intervention. Ce dispositif assurait une réponse rapide et individualisée aux besoins médicaux urgents des patients. (17)

- **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)**

Les RTU étaient élaborées par ANSM et autorisaient pour une durée maximale de trois ans la prescription d'un médicament disposant d'une AMM, dans une indication ou des conditions d'utilisation différentes de celles prévues par son AMM, en l'absence d'alternative médicamenteuse autorisée. Cependant, par dérogation et de manière exceptionnelle, même en présence d'une alternative médicamenteuse appropriée, l'ANSM pouvait établir une RTU dans le but de remédier à un risque avéré pour la santé publique ou d'éviter des dépenses ayant un impact significatif sur les finances de l'assurance maladie. Ce dispositif offrait une flexibilité supplémentaire pour répondre à des situations sanitaires spécifiques tout en garantissant la sécurité et l'efficacité des traitements prescrits. (18)

- **Prise en Charge Temporaire (PECT)**

Les PECT étaient des dispositifs permettant la prise en charge par l'assurance maladie de certains médicaments dans des conditions spécifiques et temporaires, souvent en attendant une décision plus formelle sur leur statut de remboursement.

Ces différents dispositifs ont joué un rôle important dans la gestion des traitements pour des maladies graves ou rares, en offrant des solutions temporaires mais nécessaires en attendant l'obtention des autorisations officielles et en assurant une protection continue des patients tout en maintenant un contrôle rigoureux de la sécurité et de l'efficacité des médicaments utilisés.

I.3.2. Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments, 2021

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale a pour objectif de contrôler les dépenses sociales et de santé en établissant des objectifs de dépenses en fonction des recettes. Chaque année, cette loi est soumise au vote du Parlement. Avant ce vote, un projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) est élaboré par la Direction de la Sécurité Sociale et la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale. Ce projet est ensuite adopté en Conseil des ministres et déposé à l'Assemblée nationale. L'Assemblée nationale étudie et adopte le projet, puis il est soumis au vote en fin d'année après l'accord du Sénat. (19)

L'article 78 de la LFSS pour 2021 a initié une refonte complète du système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments bénéficiant d'ATU et de RTU, tout en garantissant la continuité de l'accès pour les patients. Cette réforme vise à simplifier et à harmoniser les procédures, assurant ainsi un accès et une prise en charge immédiats des patients tout en garantissant la viabilité financière du dispositif.

Dans cette optique, deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'Assurance Maladie entrent en vigueur à partir du 1er juillet 2021 :

- L'accès précoce (AP), qui concerne les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM ou une demande de remboursement de droit commun¹⁹. Deux types AP seront disponibles : l'AP pré-AMM et l'AP post-AMM.
- L'accès compassionnel (AC), qui concerne les médicaments non nécessairement innovants, n'étant initialement pas destinés à obtenir une AMM mais répondant de manière satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert. De la même façon, deux type d'AC sont donc créés : les autorisations d'accès compassionnel (AAC), anciennement ATU-nominatives, et les cadres de prescription compassionnelle (CPC), anciennement RTU.(20)

Auparavant, les décisions concernant un accès dérogatoire à un médicament étaient prises par l'ANSM. Suite à la réforme, les décisions concernant l'accès précoce seront prises par la HAS éventuellement après consultation de l'ANSM, tandis que les décisions concernant l'accès compassionnel seront prises par l'ANSM. (21)

Le décret n°2021-869 du 30 juin 2021 énonce les conditions et les modalités pour l'octroi, la suspension ou le retrait des autorisations d'accès précoce ou compassionnel. Il vise à fournir un cadre clair et réglementé pour l'accès précoce aux médicaments innovants ou non autorisés dans une indication précise, ainsi que pour l'accès compassionnel pour les patients atteints de maladies graves et en situation d'urgence médicale. (22)

Des précisions ont été apportées ultérieurement par le décret n°2022-164 du 11 février 2022 relatif aux cadres de prescription compassionnelle, qui a également modifié les dispositions du code de la santé publique relatives aux autorisations d'accès précoce et compassionnel. Ce décret précise notamment les conditions d'élaboration, de modification, de suspension ou de retrait des CPC par ANSM. (23)

Cette réforme vise à accélérer l'accès aux traitements en simplifiant les procédures administratives et réglementaires. L'objectif est de réduire les délais entre l'AMM d'un médicament et sa disponibilité pour les patients, en particulier dans les cas où un besoin médical urgent est identifié. Parallèlement, cette réforme s'attache à approfondir les connaissances scientifiques en renforçant la collecte des données cliniques. Elle met l'accent sur l'inclusion des patients dans la recherche et l'évaluation des traitements. Les patients sont ainsi encouragés à participer activement à la collecte des données de qualité de vie (Patient Reported Outcomes), ce qui permet d'obtenir des informations plus complètes et précises sur les effets des traitements dans la pratique clinique réelle. Ces initiatives visent à améliorer la qualité des soins et à garantir que les traitements prescrits sont efficaces et sûrs. En impliquant les patients dans la collecte des données cliniques, cela permet également de mieux répondre à leurs besoins et attentes, en mettant l'accent sur une approche plus personnalisée et centrée sur le patient.

La réforme répond à la complexité croissante des dispositifs d'ATU, avec pas moins de six dispositifs d'accès dérogatoires, chacun ayant des critères d'accès et de prise en charge spécifiques. Elle vise également à rendre le système plus homogène, simple et lisible pour les

¹⁹ Le remboursement de droit commun concerne les médicaments dont l'efficacité, la sécurité et le rapport bénéfice-risque ont été évalués selon les procédures régulières et qui sont inclus dans la liste des médicaments remboursables par l'assurance maladie.

acteurs, à permettre un accès plus rapide aux patients, à être attractif pour les entreprises, et à offrir des garanties de soutenabilité financière pour notre système de santé.

A partir du 1^{er} juillet 2021, deux régimes d'autorisation ont donc remplacé ceux existants : il s'agit de l'**accès compassionnel** et de l'**accès précoce**.

I.3.3. Accès compassionnel

Le dispositif d'accès compassionnel s'adresse à deux situations distinctes qui partagent la même caractéristique : l'utilisation de médicaments pour traiter des patients souffrant de maladies pour lesquelles aucun traitement approprié n'est disponible dans une indication thérapeutique spécifique, même si ces médicaments ne sont pas destinés à obtenir une AMM en France. (24)

La première situation est lorsque que l'accès compassionnel concerne des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels les laboratoires n'ont pas de stratégie commerciale. Cette modalité peut être demandée pour un médicament non autorisé et non disponible en France par un prescripteur hospitalier pour un patient spécifiquement désigné, sous réserve que l'ANSM puisse présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour une maladie grave, rare ou invalidante. Dans ce cas, il s'agit d'une autorisation d'accès compassionnel nominative. (25)

Il peut également s'agir de la régulation d'une pratique, à l'initiative de l'ANSM, visant à encadrer une prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France, qui dispose d'une AMM dans d'autres indications, lorsque cette prescription hors-AMM est bien établie sur le territoire français. Cela se définit comme un cadre de prescription compassionnelle. (25)

Dans un deuxième cas, une dérogation à l'accès compassionnel a été prévue pour permettre un accès nominatif à des médicaments en développement dans une indication spécifique. L'ANSM peut accorder une autorisation d'accès compassionnel, sur demande d'un médecin prescripteur, pour des médicaments faisant l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce. Cette dérogation a été mise en place à la suite des consultations avec les agences de régulation, les représentants des patients et les fédérations hospitalières. Elle vise à répondre à des situations où une demande est formulée pour un patient en impasse thérapeutique, ne pouvant attendre l'instauration d'un accès précoce, bien que le produit puisse potentiellement y être éligible en raison des essais en cours. Même si les délais seront encadrés, certaines situations nécessitent une décision immédiate. Cela définit l'accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce ». (24)

L'octroi par l'ANSM de cet accès est soumis à plusieurs conditions d'éligibilité, rapprochant ainsi ce dispositif de l'accès précoce : la mise en œuvre du traitement ne doit pas pouvoir être différée, le patient ne peut pas participer à cette recherche, et l'entreprise exploitant le médicament doit s'engager à déposer une demande d'accès précoce dans un délai déterminé suivant la première autorisation « compassionnelle pré-précoce ». (24)

I.3.4. Accès précoce

L'accès précoce est un mécanisme qui permet aux patients d'accéder à des médicaments innovants qui sont encore en cours de développement clinique. (26) Il offre une opportunité pour les patients d'obtenir des médicaments avant leur approbation officielle dans le droit commun par les autorités réglementaires. Cela permet aux patients de bénéficier de traitements potentiellement bénéfiques lorsque les options de traitement conventionnelles sont

limitées. Cependant, il est essentiel de noter que tous les médicaments en développement ne sont pas éligibles dans le cadre de l'accès précoce, et tous les patients ne sont pas éligibles.

L'accès précoce s'applique dans deux situations distinctes en fonction de l'obtention préalable ou non de l'AMM.

- Accès précoce pré-AMM :

Il s'applique à une indication pour laquelle le médicament n'a pas encore reçu d'AMM. Toutefois, le laboratoire pharmaceutique s'engage à déposer une demande d'AMM après avoir obtenu l'autorisation d'accès précoce. Ce type d'accès précoce est accompagné d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD), avec une transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

- Accès précoce post-AMM :

Il concerne une indication pour laquelle le médicament a déjà reçu une AMM, mais qui n'est pas encore intégrée dans le cadre de prise en charge standard. Le laboratoire pharmaceutique s'engage ensuite à demander l'inscription du médicament sur l'une des deux listes de médicaments remboursables dans le mois suivant l'obtention de l'AMM. Tout comme l'accès précoce pré-AMM, l'accès précoce post-AMM est assorti d'un PUT-RD allégé.

Le processus d'accès précoce est généralement instauré par les autorités sanitaires (HAS et ANSM) en collaboration avec les fabricants de médicaments. Ces derniers soumettent une demande d'accès précoce en fournissant des preuves de l'efficacité et de la sécurité du médicament en cours de développement. Il est impératif de noter que l'accès précoce est encadré par des réglementations spécifiques et est généralement soumis à des protocoles stricts de suivi et de surveillance. Les patients participant à des programmes d'accès précoce font l'objet d'une surveillance étroite pour évaluer l'efficacité du médicament et son profil de sécurité.

Il est essentiel de reconnaître que l'accès précoce est un processus complexe et lourd, et toute décision d'y participer doit être prise en concertation entre le patient et son professionnel de santé, en pesant soigneusement les risques et les bénéfices potentiels du traitement.

I.3.4.1. Critères d'éligibilité

L'autorisation d'accès précoce est une procédure dérogatoire exceptionnelle. Elle permet la mise à disposition de certains médicaments dans une ou plusieurs indications spécifiques, avec une prise en charge automatique par la solidarité nationale, à la demande du laboratoire. Cinq conditions, précisées dans l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique doivent être réunies (20) :

- L'efficacité et la sécurité du médicament candidat sont fortement présumées²⁰
- Le médicament est indiqué pour une maladie grave, rare ou invalidante²¹

²⁰ Au vu des résultats des essais cliniques pour les médicaments ne disposant pas d'AMM.

²¹ Cette notion est évaluée en tenant compte du contexte médical, de la description des symptômes, des atteintes d'organes, du taux de mortalité et de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients.

- Il n'existe, à ce jour, pas de traitement approprié²² pour la maladie concernée
- La mise en place du traitement ne peut pas être différée
- Le médicament candidat est présumé innovant²³.

I.3.4.2. Évaluation

Tout d'abord, sur la base du dossier fourni par le laboratoire, l'ANSM émet un avis sur l'efficacité et la sécurité du médicament, en se basant sur les résultats cliniques disponibles. Lorsque le rapport bénéfice/risque est fortement présumé positif, l'avis sur l'efficacité et la sécurité du médicament est octroyé par l'ANSM. Le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage sont joints à l'avis rendu par l'ANSM. La HAS prend alors le relai pour évaluer les autres critères. Pour justifier le besoin médical revendiqué par le laboratoire la Commission de la Transparence intègre des perspectives et des retours d'expérience des patients dans le processus d'évaluation des médicaments. C'est ce que l'on appelle les contributions patients. Cela permet l'implication active des patients dans le processus d'évaluation des médicaments pour garantir que leurs besoins et leurs expériences sont pris en compte, améliorant ainsi la qualité et la pertinence des décisions de la Commission de la Transparence.

La HAS a la responsabilité des décisions d'autorisation d'accès précoce. Ces décisions doivent être rendues dans des délais courts et encadrés, permettant un accès rapide des patients à des médicaments présumés innovants, dans des indications où le besoin médical n'est pas couvert ou lorsqu'aucune option thérapeutique satisfaisante n'est disponible pour le patient en pratique courante.

Avant la décision finale de la HAS, la Commission de la Transparence rend un avis en évaluant si les critères d'éligibilité énoncés à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique sont remplis, ainsi que sur le PUT-RD associé. Si l'accès précoce est octroyé, le laboratoire dispose ensuite de 2 mois pour le rendre disponibles aux patients.

Une réévaluation continue des critères d'éligibilité pour l'autorisation d'accès précoce est entreprise afin d'assurer des conditions d'accès précoce adéquates. Étant donné les incertitudes pendant l'attente des résultats des études cliniques, cette évaluation est assujettie à des ajustements. La HAS se fonde sur une analyse exhaustive des données cliniques disponibles à un moment donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. Cette évaluation est intrinsèquement temporaire et peut être mise à jour en fonction de nouvelles données sur l'efficacité et la tolérance. Avant de rendre son avis, la Commission peut décider d'auditionner les patients, les parties prenantes et/ou le fabricant ayant soumis la demande.

La réforme de 2021 maintient le rôle de l'ANSM pour établir la présomption d'efficacité et de sécurité d'une indication sans AMM, tout en positionnant la HAS comme le décisionnaire final

²² C'est-à-dire qu'aucune option thérapeutique satisfaisante n'est disponible pour le patient dans le cadre de traitements habituels par rapport au traitement susceptible d'obtenir un AP.

²³ Il doit répondre à trois critères : il doit offrir une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement significatif aux patients, présenter un plan de développement et des résultats cliniques étayant son bénéfice par rapport aux traitements existants, et répondre à un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

pour les autorisations d'accès précoce et leur prise en charge par la solidarité nationale. Cette nouvelle articulation garantit la cohérence des évaluations et des décisions, en créant un continuum entre les dispositifs dérogatoires et le dispositif de prise en charge de droit commun. En mobilisant les compétences respectives des deux institutions, la réforme assure l'inclusion d'une indication dans le panier de soins remboursables, sous la responsabilité de la HAS, tout en bénéficiant de l'expertise de l'ANSM. (20)

I.3.4.3. Continuité de traitement

Selon la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments mise en place en 2021, il est stipulé que, en échange de la prise en charge de l'accès précoce, le laboratoire pharmaceutique a l'obligation d'assurer la continuité des traitements initiés. Cette continuité doit être garantie pendant toute la durée de prise en charge de l'accès précoce et, à la fin de cette prise en charge, pour une période qui ne peut dépasser un an. (26)

I.3.4.4. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD)

L'autorisation d'accès précoce est soumise au respect, par le laboratoire, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de collecte de données établi par la HAS, en collaboration avec l'ANSM le cas échéant. Ce protocole est annexé à la décision d'autorisation.

Le PUT-RD est un processus de collecte de données observationnelles dans des conditions de soins réelles chez les patients bénéficiant d'un médicament en autorisation d'accès précoce. Il ne s'agit pas d'une étude clinique, mais d'une collecte de données dans le cadre des soins courants. Les données recueillies dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce ne visent pas à remplacer les essais cliniques et ne modifient pas les attentes de la Commission de la Transparence concernant le développement clinique requis pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. Cependant, ces données sont complémentaires et contribuent à l'évaluation du médicament par la HAS en vue d'un potentiel renouvellement de l'autorisation d'accès précoce et de l'évaluation en vue du remboursement.

Les accès précoces offrent une opportunité de collecte de données observationnelles qui sont réalisées en vie réelle en France pour les nouveaux médicaments ou nouvelles indications, afin de documenter leurs utilisations et de soutenir les étapes ultérieures d'évaluation par la CT en vue de leur inscription sur les listes des médicaments remboursables.

Pour les médicaments disponibles précocement avant l'obtention d'une AMM, le PUT-RD doit permettre de collecter un nombre limité de variables, notamment les caractéristiques des patients liées à la maladie et à l'indication, les informations sur les prescripteurs, les conditions d'utilisation, l'efficacité (y compris la qualité de vie mesurée à l'aide d'un auto-questionnaire) et la tolérance. Il est recommandé de consulter les associations de patients et les sociétés savantes pour l'identification des variables d'intérêt, en particulier celles liées à l'efficacité et à la qualité de vie, en l'absence d'outils déjà élaborés et validés.

Lorsqu'une demande d'autorisation d'accès précoce pour un médicament est soumise après l'obtention de l'AMM, les exigences de collecte de données dans le cadre du PUT-RD peuvent être allégées. Si une collecte de données est toujours requise en attendant l'évaluation par la CT pour le remboursement de droit commun, la HAS pourra restreindre sa demande aux seules informations sur le nombre de patients traités, un descriptif des caractéristiques des patients et des prescripteurs, ainsi que des conditions d'utilisation. Les données de tolérance devront être collectées via le circuit classique de pharmacovigilance. (20)

I.3.4.5. Conditions de suspensions et de retraits

L'autorisation d'accès précoce peut être suspendue ou retirée dans les situations suivantes :

- Les conditions d'accès ne sont plus remplies
- Le non-respect des engagements du laboratoire concernant les délais de dépôts de demandes d'AMM ou de droit commun
- Le non-respect du PUT-RD
- L'avis défavorable à l'AMM du Comité des médicaments à usage humain²⁴ (CHMP) ou de l'ANSM
- Le refus d'AMM
- La suspension temporaire par l'ANSM en cas d'urgence

En situation de retrait ou de suspension, aucun nouveau patient ne peut recevoir le traitement. Cependant, le laboratoire a l'obligation légale d'assurer la continuité du traitement initié jusqu'à la date de fin de prise en charge fixée par l'arrêté ministériel. Cette date ne peut excéder 1 an, comme le mentionne les articles L.162-16-5-4 et D.163-3 du Code de la Sécurité Sociale, sauf s'il s'agit d'un arrêt de commercialisation pour des raisons sérieuses concernant à la sécurité des patients. (27)

I.3.4.6. Engagements du laboratoire et des professionnels de santé

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique obtient une autorisation d'accès précoce pour un médicament dans une indication spécifique, il doit respecter plusieurs conditions.

Tout d'abord, il doit rendre le médicament disponible dans les deux mois suivant la décision d'autorisation de la HAS. Ensuite, s'il s'agit d'une demande d'AP pré-AMM, le laboratoire doit s'engager à déposer une demande d'AMM pour le médicament dans l'indication considérée dans un délai fixé par la HAS, ne dépassant pas deux ans à partir de la date d'octroi de l'autorisation. Dans le cas d'une demande d'AP post-AMM, le laboratoire doit déposer une demande d'inscription au remboursement sur l'une des listes des spécialités remboursables pour le médicament dans l'indication considérée dans le mois suivant l'octroi de l'AMM.

Le laboratoire doit aussi financer le recueil de données sur l'utilisation du médicament, en collaboration avec la HAS et l'ANSM, pour évaluer son efficacité et sa sécurité dans des conditions réelles d'utilisation. Une convention est signée entre le laboratoire et l'établissement de santé concerné pour le dédommagement relatif au recueil de données. (27)

I.3.4.7. Prise en charge pour les patients

L'autorisation d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM est prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie. (26)

La prise en charge se poursuit jusqu'à ce qu'une décision ministérielle de fin de prise en charge ou d'inscription sur l'une des listes de remboursement intervienne.

²⁴ Le CHMP est le comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA) responsable des médicaments à usage humain. Il joue un rôle crucial dans l'autorisation des médicaments dans l'Union européenne. Le comité se réunit une fois par mois.

La décision ministérielle de fin de prise en charge de l'AP intervient :

- Lorsque la HAS ou l'ANSM suspendent une autorisation d'accès précoce ou si la HAS la retire
- Lorsque le ministère de la santé et la sécurité sociale refusent d'inscrire sur une liste de remboursement l'indication concernée au titre de son AMM
- Lorsque le laboratoire retire sa demande d'AMM ou d'inscription sur une liste de remboursement.

II. Étude des avis rendus par la Commission de la Transparence pour les accès précoces en oncologie

II.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'impact des avis rendus par la Commission de la Transparence concernant les accès précoces en oncologie. Plus spécifiquement, il s'agit de déterminer si le dispositif d'accès précoce favorise l'accès rapide au marché des médicaments en oncologie et quel est son impact sur les évaluations futures en droit commun.

Cette évaluation est essentielle pour comprendre comment ce dispositif contribue à répondre aux besoins médicaux non couverts et à améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers.

Pour ce faire, nous allons analyser :

- La rapidité d'accès au marché des médicaments en oncologie, en comparant les délais d'arrivée sur le marché, avec la publication au JO²⁵ entre ceux bénéficiant de l'accès précoce et ceux soumis aux procédures conventionnelles.
- Le suivi et l'analyse des décisions de la Commission de la Transparence, en examinant les décisions prises pour l'accès précoce et en évaluant la transition de ces médicaments vers une évaluation en droit commun.
- L'impact des décisions d'accès précoce sur les recommandations ultérieures de remboursement et d'utilisation clinique.

II.2. Méthodologie

II.2.1. Extraction des données

Les données de cette étude ont été obtenues à partir d'une recherche approfondie sur le site de l'ANSM, en utilisant les filtres « documents de référence » et « référentiel des spécialités en accès dérogatoire ». Au total, 482 spécialités ont fait l'objet d'un accès dérogatoire sur la période du 1^{er} juillet 2021 au 1^{er} juin 2024. (28)

Le site de l'ANSM a permis d'obtenir la liste des spécialités en accès dérogatoire. Ensuite, le site de la HAS a donné accès aux avis rendus par le collège de la HAS concernant l'AP. Une recherche par spécialité sur le site de la HAS permet aussi d'accéder aux potentielles évaluations dans le droit commun du médicament. Cela a permis de compléter l'évaluation de la demande d'accès précoce ainsi que les évaluations suivantes. (29)

Voici un *flowchart*²⁶ illustrant la répartition des différentes spécialités bénéficiant d'un accès dérogatoire.

²⁵ L'arrêté d'inscription sur la liste des soins remboursables ainsi que les avis fixant le taux de remboursement et le prix sont publiés simultanément au Journal Officiel (JO). Une fois cette publication effectuée, le médicament peut être commercialisé et remboursé par l'Assurance Maladie.

²⁶ *Flowchart* : outil de représentation qui permet de visualiser la logique d'un processus.

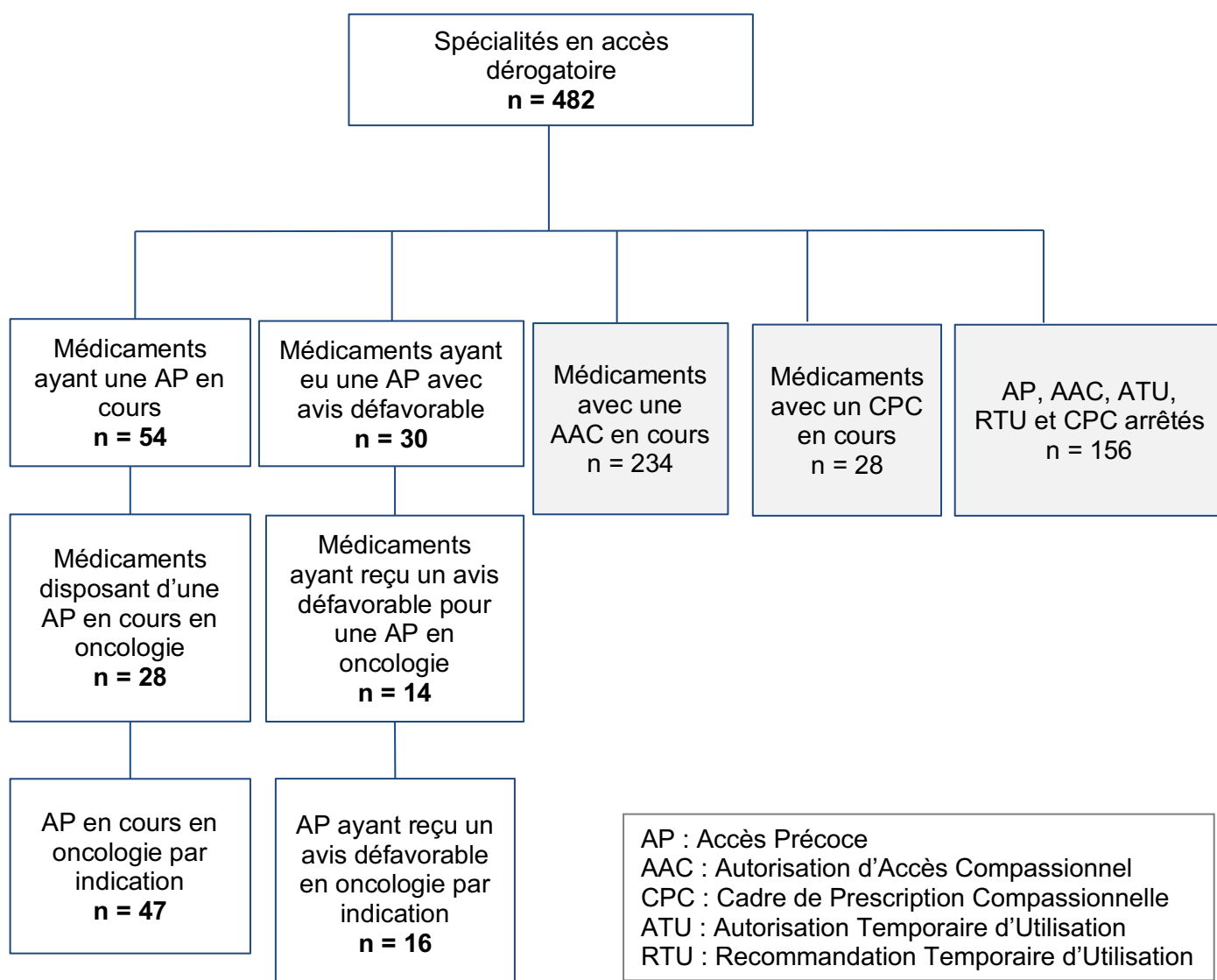


Figure 2 : Flowchart du recueil de données

Un même médicament peut être associé à plusieurs autorisations d'accès précoce, ce qui en souligne l'intérêt.

Sur la période étudiée, 28 médicaments en oncologie bénéficient d'un accès précoce couvrant 47 indications différentes. L'analyse présentée ici portera sur l'ensemble de ces indications bénéficiant d'un accès précoce, offrant une vision complète de l'impact et de l'efficacité de ce dispositif.

Les autorisations d'accès compassionnel, les cadres de prescription compassionnelle en cours en oncologie et les dispositifs d'accès dérogatoires arrêtés seront exclus de l'analyse. Les raisons de ces exclusions sont multiples. Les AAC et CPC en cours sont souvent basés sur des critères et des contextes spécifiques qui diffèrent de ceux des AP, ce qui pourrait compliquer notre analyse comparative. Les dispositifs d'accès dérogatoires qui ont été arrêtés manquent souvent de données suffisamment complètes et exploitables, ce qui limiterait la rigueur et la précision de notre étude.

Ainsi, notre analyse se concentrera uniquement sur les AP en cours en oncologie, ainsi que sur les AP en oncologie ayant reçu un avis défavorable. Cette sélection est justifiée par la

disponibilité et la pertinence des données, permettant une évaluation approfondie et précise des critères d'éligibilité, des délais d'accès et des impacts sur les décisions ultérieures de remboursement et d'utilisation clinique.

En choisissant de recueillir les données à partir des « documents de référence » et du « référentiel des spécialités en accès dérogatoire » sur le site de l'ANSM, nous garantissons l'exhaustivité et la fiabilité des informations utilisées. Ces sources fournissent une documentation complète et actualisée, indispensable pour une analyse rigoureuse des AP en oncologie.

II.2.2. Variables analysées

Tableau 2 : Variables analysées lors de l'étude

	AP en cours	AP ayant reçu un avis défavorable
Généralités	- Nom de spécialité - DCI - Classe thérapeutique - Laboratoire - Médicament déjà remboursé dans une autre indication - Indication	- Nom de spécialité - DCI - Classe thérapeutique - Laboratoire - Médicament déjà remboursé dans une autre indication - Indication
Accès précoce	- Type AP (pré ou post-AMM) - Besoin médical - Date de la demande d'AP - Date d'octroi par le collège de la HAS - Date de renouvellement	- Type AP (pré ou post-AMM) - Besoin médical - Date de la demande d'AP - Date de refus par le collège de la HAS - Raisons du refus
Droit commun	- Statut AMM - Date octroi AMM - Date d'évaluation dans le droit commun - SMR obtenu - ASMR obtenu	- Statut AMM - Date octroi AMM - Date d'évaluation dans le droit commun - SMR obtenu - ASMR obtenu
JO	Date de publication au Journal Officiel	Date de publication au Journal Officiel

L'analyse des données relatives aux variables suivantes permet de mettre en lumière plusieurs aspects cruciaux concernant les accès précoces en oncologie, notamment en ce qui concerne la rapidité d'accès au marché, le suivi et l'analyse des décisions, ainsi que l'impact des décisions d'accès précoce sur les recommandations ultérieures de remboursement et d'utilisation clinique.

II.2.3. Limites

L'étude menée dans le cadre de cette thèse présente plusieurs limites qui doivent être prises en considération pour interpréter pertinemment les résultats obtenus.

Tout d'abord, la qualité et la complétude des données issues de recherches manuelles sur les sites de l'ANSM et de la HAS peuvent varier, ce qui pourrait desservir la précision des analyses effectuées. Malgré une double vérification visant à limiter les erreurs de saisie, il subsiste un risque inhérent à l'utilisation de ces données.

L'hétérogénéité des indications et des caractéristiques des médicaments oncologiques examinés constitue aussi une autre limite, pouvant altérer la comparabilité entre les différents cas analysés.

Par ailleurs, la durée limitée de l'étude restreint la capacité à capturer les tendances à long terme et les évolutions récentes dans les politiques d'accès précoce.

II.2.4. Présentation des résultats

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en lumière une dynamique significative concernant les demandes d'accès précoce pour les traitements en oncologie.

En 2023, un total de 29 premières demandes²⁷ a été enregistré, témoignant d'un besoin croissant d'introduire rapidement de nouvelles thérapies sur le marché.

Depuis le début de l'année 2024, cette tendance semble se confirmer avec déjà 8 nouvelles premières demandes recensées. Le nombre de demandes déposées met en lumière la nécessité prégnante de proposer des traitements novateurs aux patients atteints de cancers sévères et potentiellement mortels. Elles reflètent également l'évolution rapide des avancées thérapeutiques et l'importance de dispositifs permettant une intégration accélérée de ces nouvelles options.

L'analyse des données issues du *Référentiel des médicaments en accès dérogatoire* ainsi que des avis de la Commission de la Transparence pour chaque médicament permet de distinguer clairement la répartition des AP selon leurs statuts : pré-AMM ou post-AMM.

II.2.4.1. Vue d'ensemble des demandes d'autorisation d'accès précoces sur la période étudiée

La répartition ci-dessous présente les indications les plus fréquemment revendiquées dans les demandes d'accès précoce. Cette distribution reflète fidèlement les données épidémiologiques et les besoins médicaux associés à ces pathologies. Par exemple, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), connu pour son pronostic défavorable et son incidence croissante, illustre bien cette tendance. Cette situation met en évidence le besoin

²⁷ Première demande déposée par le laboratoire pharmaceutique auprès des autorités compétentes afin d'obtenir une AP à un médicament.

urgent de traitements efficaces pour améliorer les perspectives des patients atteints de ces formes de cancers.

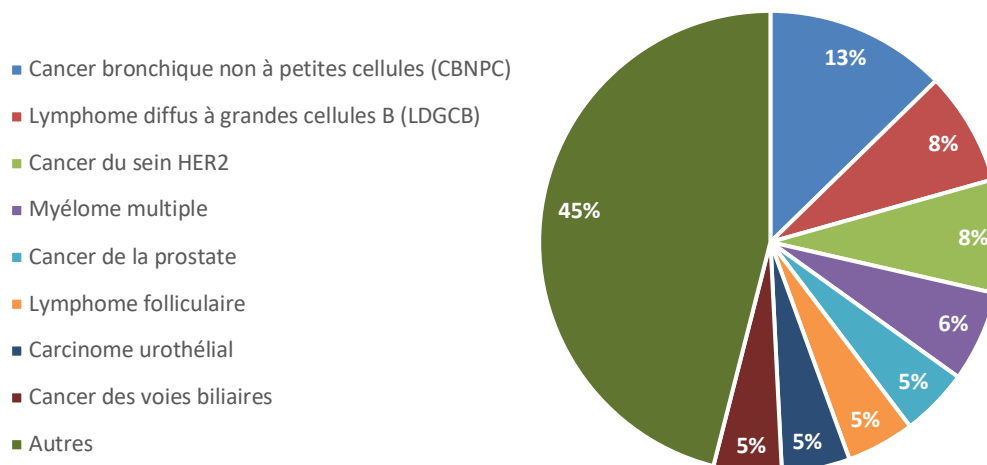


Figure 3 : Répartition des indications les plus fréquentes dans les demandes d'AP

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la plus grande proportion avec 13%, suivi du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et le cancer du sein HER2²⁸ à 8% chacun, le myélome multiple à 6%, et le cancer de la prostate, le lymphome folliculaire, le carcinome urothélial et le cancer des voies biliaires à 5% chacun. Les autres types de cancers constituent 45% du total.

²⁸ HER2 est une protéine qui joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire. HER2 est particulièrement connu pour son rôle dans le cancer du sein. Environ 20-25% des cancers du sein sont caractérisés par une surexpression ou une amplification du gène HER2, ce qui conduit à une croissance cellulaire incontrôlée et à une agressivité accrue du cancer.

Le besoin de nouveaux traitements en oncologie est fondamental, compte tenu de l'augmentation de l'incidence des cancers et des limites des thérapies actuelles.

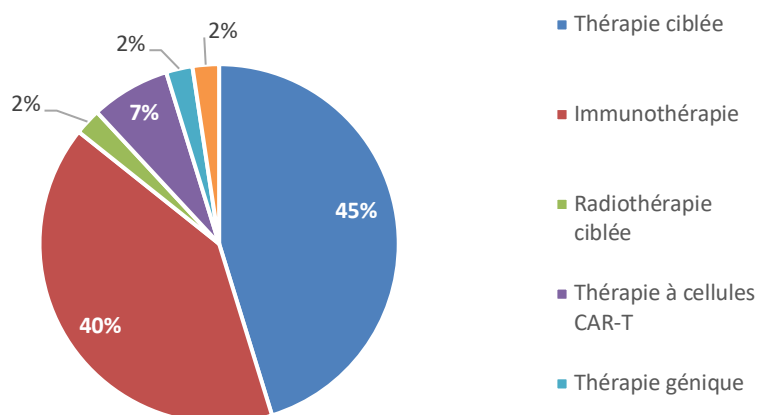


Figure 4 : Répartition des classes thérapeutiques des spécialités ayant fait l'objet d'une demande d'accès précoce

Le graphique illustre la répartition des types de traitements administrés en accès précoce pour les patients en oncologie. La thérapie ciblée représente la plus grande proportion avec 45%, suivie de l'immunothérapie à 40%, de la thérapie à cellules CAR-T à 7%.

Les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont révolutionné le traitement du cancer en permettant des approches plus spécifiques et souvent moins toxiques comparées aux traitements traditionnels comme la chimiothérapie. La proportion notable de thérapies à cellules CAR-T, bien que plus faible, reflète également l'essor des traitements cellulaires personnalisés qui offrent de nouvelles perspectives, notamment pour les cancers hématologiques réfractaires.

Le graphique ci-dessous illustre la proportion de traitements qui, bien que bénéficiant déjà d'un remboursement pour une indication spécifique, ont été soumis à des demandes d'accès précoce pour de nouvelles indications en oncologie.

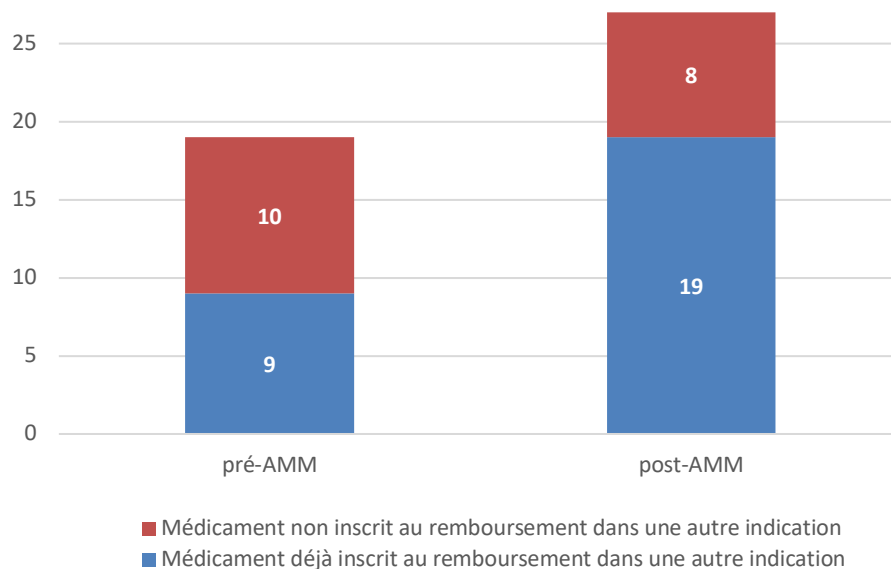


Figure 5 : Médicaments de l'étude déjà inscrits au remboursement pour une autre indication

Un peu moins de la moitié (47%, soit 9 spécialités sur 19) des spécialités faisant l'objet d'un AP pré-AMM disposaient déjà d'un remboursement dans une autre indication.

Cette proportion augmente pour les AP post-AMM car 70% des spécialités (19 spécialités sur 27) étaient déjà inscrites au remboursement dans une autre indication.

Au total, 18 médicaments n'étaient pas inscrits au remboursement dans une autre indication.

II.2.4.2. Évaluation des demandes d'autorisation d'accès précoce sur la période étudiée

Cette section s'intéresse aux caractéristiques spécifiques et les résultats (octroi ou refus) des demandes d'accès précoce en oncologie examinées au cours de la période étudiée. L'analyse de ces données permet de comprendre comment ces traitements novateurs ont été intégrés dans la pratique clinique.

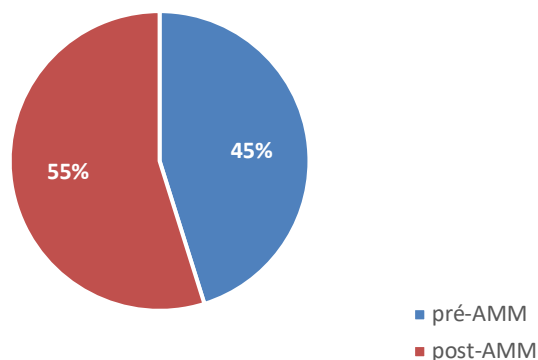


Figure 6 : Répartition des types d'AP en oncologie sur la période du 01/07/2021 au 01/06/2024

Pendant la période étudiée, les demandes d'autorisations d'accès précoce se répartissent de cette façon :

- 28 demandes pré-AMM (45%)
- 35 demandes post-AMM (55%).

Parmi les demandes d'AP, certaines sont en cours (elles ont donc reçu un avis favorable) et d'autres ont été rejetées après un avis défavorable.

Sur l'ensemble des demandes d'AP, 26% d'entre elles, soit 16, ont reçu un avis défavorable.

La HAS a émis un avis défavorable qu'elles soient pré ou post-AMM, reflétant une évaluation rigoureuse et indépendante basée sur des critères médicaux et scientifiques, visant à assurer la sécurité et l'efficacité des traitements disponibles pour les patients.

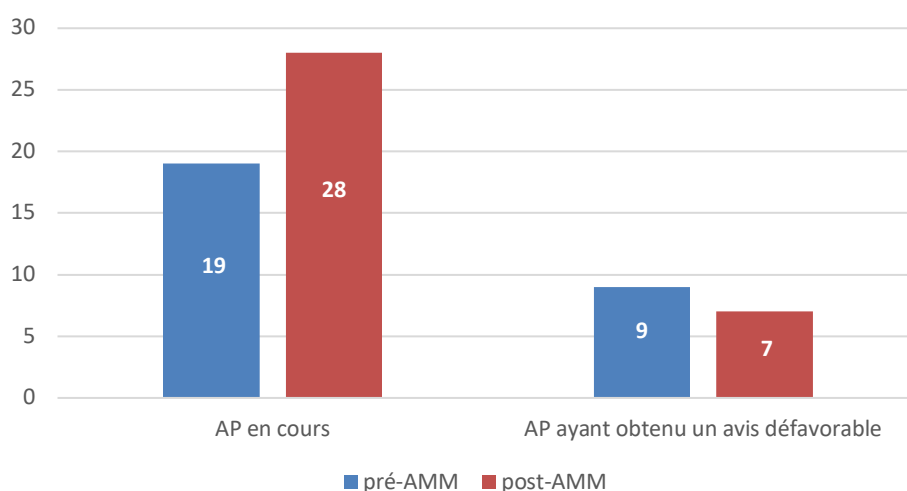


Figure 7 : Répartition des AP : AP en cours vs AP rejetées selon l'étape AMM

Parmi les 16 demandes d'autorisation d'accès précoce ayant reçu un avis défavorable (soit dans 25,4% des cas), 9 étaient des demandes pré-AMM et 7 des demandes post-AMM.

Actuellement, il y a 47 demandes d'autorisation d'accès précoce en cours, réparties entre 19 pré-AMM et 28 post-AMM.

La distribution des demandes rejetées montre que même les traitements post-AMM, qui ont déjà une certaine validation clinique, peuvent rencontrer des obstacles en raison de critères stricts d'évaluation.

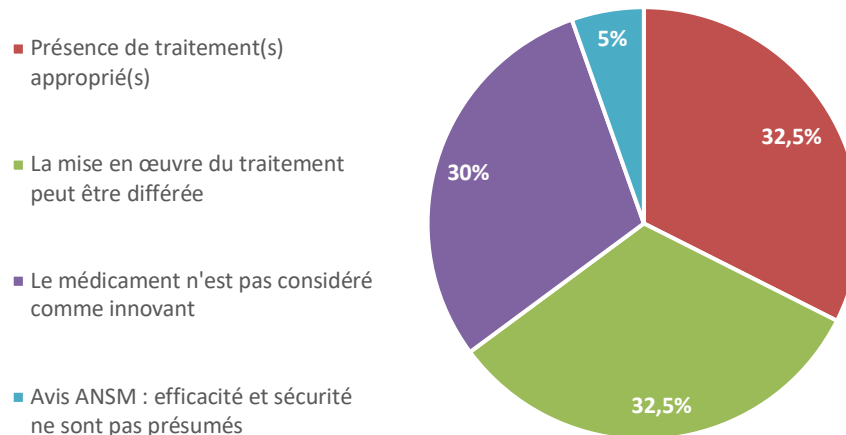


Figure 8 : Raisons de refus des AP sur la période étudiée

Les motifs les plus fréquemment invoqués par la HAS pour refuser une demande sont :

- La disponibilité de traitement(s) approprié(s) (32,5%)
- La possibilité de différer la mise en œuvre du traitement (32,5%)
- Le manque de caractère innovant du traitement (30%).

Il est important de noter que la HAS n'a jamais justifié un refus en raison du fait que l'indication ne concernait pas une maladie grave, rare ou invalidante.

Par ailleurs, dans 5% des cas, le refus était lié à une décision de l'ANSM, qui estimait que l'efficacité et la sécurité du produit n'étaient pas présumées.

Par conséquent, l'étude se concentrera exclusivement sur les AP qui ont été octroyées, mettant ainsi l'accent sur leur impact, leur efficacité et leur mise en œuvre dans le cadre de la recherche en cours.

Le tableau qui suit présente une analyse détaillée des besoins médicaux en fonction des comparateurs cliniquement pertinents présentés dans les demandes d'AP en cours, qui ont donc reçu un avis favorable par la HAS.

Tableau 3 : Évaluation du besoin médical selon les CCP²⁹ présentés dans les avis d'AP

	Comparateur cliniquement pertinent		Besoin médical		
	Médicamenteux	Non médicamenteux	Partiellement couvert	Insuffisamment couvert	Non couvert
AP en cours (n=48)	Non	Non	2 (4%*)	2 (4%*)	6 (13%*)
		Oui	0	0	0
	Oui	Non	22 (47%*)	3 (6%*)	0
		Oui	11 (23%*)	1 (2%*)	0

*Pourcentages calculés sur l'ensemble des AP en cours

Grâce à l'analyse du tableau, il est observé que les médicaments dépourvus de CCP sont largement associés à un besoin médical considéré comme non couvert, avec 13% des AP accordés dans ces cas.

En revanche, pour les médicaments bénéficiant d'un AP en cours, 78% d'entre eux présentaient, lors de leur évaluation, au moins un CCP médicamenteux. Dans ces situations, le besoin médical est perçu comme insuffisamment ou partiellement couvert.

De plus, aucun médicament doté d'un CCP n'a été désigné comme ayant un besoin médical non couvert, ce qui confirme la cohérence des résultats de cette étude.

L'analyse des critères de pertinence clinique dans les avis d'AP et des méthodologies d'étude clinique fournies dans les demandes permet de mieux appréhender la justification du besoin médical et les choix de conception des essais cliniques.

Tableau 4 : Designs d'essais cliniques fournis dans les demandes d'AP

		Comparaison	Phase			
			I	I/II	II	III
AP en cours (n=47)	Pré-AMM	Non	1 (2%*)	1 (2%*)	2 (4%*)	0
		Oui (vs placebo)	0	0	0	5 (11%*)
		Oui (vs SoC ³⁰)	0	2 (4%*)	0	8 (17%*)
	Post-AMM	Non	0	5 (11%*)	2 (4%*)	1 (2%*)
		Oui (vs placebo)	0	0	0	5 (11%*)
		Oui (vs SoC)	0	0	1 (2%*)	13 (28%*)

*Pourcentages calculés sur l'ensemble des AP en cours

L'analyse du tableau révèle plusieurs points clés à considérer.

Tout d'abord, il est important de noter que lorsque plusieurs études cliniques étaient incluses dans l'évaluation, seule la méthode la plus rigoureuse selon les directives de la HAS a été prise en compte.

²⁹ Comparateurs cliniquement pertinents

³⁰ SoC : Standard of care – Traitement de référence

1 AP n'a pas été mentionné car les données cliniques présentées dans le dossier de demande d'AP s'appuyaient sur les données cliniques fournies dans le PUT-RD d'un ancien accès dérogatoire.

En examinant les types d'études cliniques soumises, on constate que les essais de phase III et les études combinées de phase I/II étaient prédominants pour les demandes pré-AMM, tandis que les essais de phase III étaient largement représentés pour les demandes post-AMM. Une observation supplémentaire révèle la rareté des études comparatives en phase I et II, alors que la majorité des études de phase III étaient comparatives.

Notamment, quelques médicaments ont obtenu un AP malgré la présence uniquement d'études de phase I ou II, une situation inhabituelle dans le parcours conventionnel où les études de phase III sont généralement nécessaires.

Cette exception peut s'expliquer par l'innovation des médicaments dans le cadre des AP et par la volonté d'accélérer l'accès des patients à ces traitements avant l'obtention de résultats d'essais plus robustes.

Pour rappel, et à titre indicatif, voici les délais moyens de chaque phase clinique de développement d'un médicament (30) :

- Phase I : 1 à 2 ans
- Phase II : 2 à 3 ans
- Phase III : 4 à 5 ans

II.2.4.3. Évaluation dans le droit commun des médicaments ayant bénéficié d'un AP

Cette partie se focalise sur les résultats cliniques et les bénéfices observés lorsque les médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce sont évalués dans le droit commun. Cela permet d'évaluer leur efficacité à long terme, leur impact sur la santé publique et leur intégration dans les pratiques cliniques habituelles.

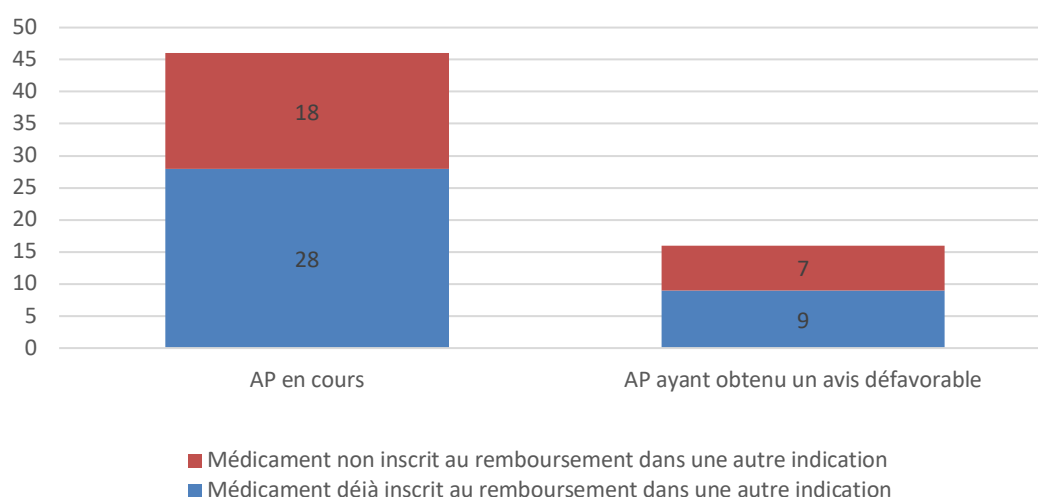


Figure 9 : AP en cours et avis défavorable : transition vers le droit commun

Parmi les AP en cours, 87% (43 sur 47) ont été évaluées selon la procédure de droit commun, ce qui élargit leur accessibilité à un plus grand nombre de patients.

Concernant les AP ayant initialement reçu un avis défavorable, 44% (7 sur 16) ont par la suite été évaluées selon la procédure de droit commun, et sont désormais disponibles. Parmi ceux évalués, voici les SMR et ASMR obtenus.

Tableau 5 : Spécialités ayant initialement reçu un avis défavorable pour un AP et qui ont été par la suite évaluées en droit commun

Produit	Indication	SMR	ASMR
TABRECTA (Capmatinib)	Cancer bronchique non à petites cellules	Insuffisant	/
NEXPOVIO (Selinexor)	Myélome multiple	Faible	V
TALZENNA (Talazoparib)	Cancer de la prostate	Important	IV
BRUKINSA (Zanubrutinib)	Leucémie myéloïde chronique	Important	IV
BRUKINSA (Zanubrutinib)	Lymphome de la zone marginale	Important	V
KEYTRUDA (Pembrolizumab)	Cancer des voies biliaires	Important	IV
OPDIVO (Nivolumab)	Mélanome	Important	IV

71% des médicaments ont obtenu un SMR important et 67% ont reçu une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV. Cette évolution illustre l'engagement des autorités sanitaires à réévaluer les traitements précédemment rejetés, assurant ainsi que les patients puissent bénéficier des meilleures options thérapeutiques disponibles. En réexaminant et en validant de nouveaux médicaments, les autorités démontrent leur volonté de répondre aux besoins de santé publique et de garantir une prise en charge optimale des patients.

En vue de l'évaluation par la HAS, l'industriel revendique un niveau de SMR et ASMR lorsqu'il soumet le dossier de droit commun. Ces revendications sont faites pour démontrer l'importance clinique et l'innovation du traitement proposé.

Concernant les revendications de SMR, la majorité des laboratoires ont affirmé que leurs traitements offrent un SMR important, démontrant ainsi leur conviction quant à l'impact clinique significatif de ces médicaments. Cette affirmation souligne non seulement l'importance des innovations médicales proposées, mais aussi leur potentiel à répondre à des besoins médicaux non couverts jusqu'à présent.

Cependant, une exception notable est représentée par la spécialité RYBREVANT du Laboratoire Janssen, qui a revendiqué un SMR modéré. Cette différence met en lumière la diversité des perceptions quant à l'ampleur de l'effet thérapeutique et à l'innovation apportée par différents traitements. L'attribution d'un SMR modéré pour RYBREVANT suggère une reconnaissance de ses bénéfices cliniques, tout en indiquant une évaluation plus mesurée de son impact par rapport aux autres produits revendiquant un SMR important.

Concernant les revendications des niveaux d'ASMR, voici la répartition des revendications selon que la spécialité ait fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM ou post-AMM.

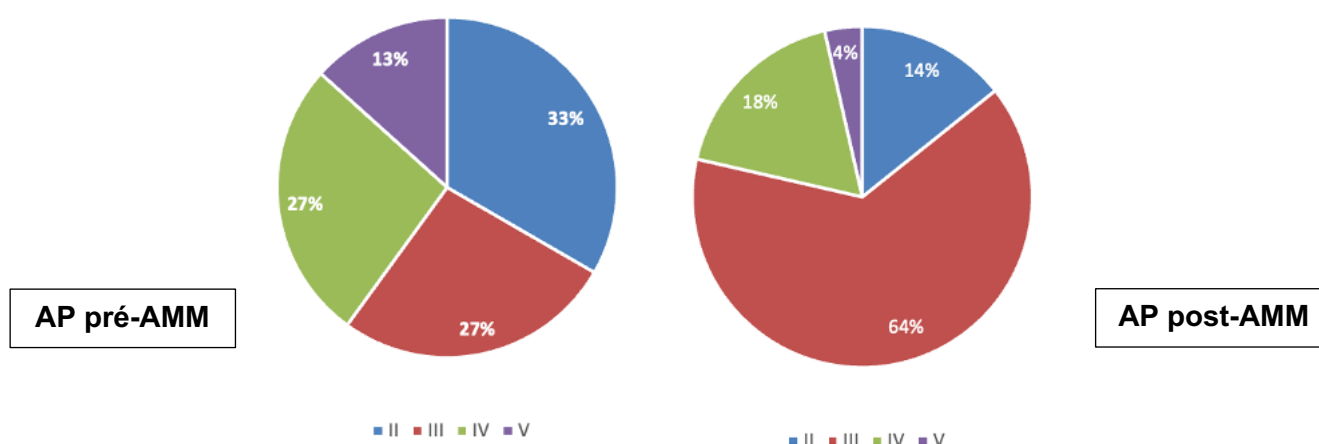


Figure 10 : Revendications des niveaux d'ASMR pour les spécialités disposant d'un AP

Les deux graphiques illustrent la répartition des ASMR revendiquées parmi les spécialités disposant d'un accès précoce avant et après l'autorisation de mise sur le marché.

Ces données sont déterminantes pour évaluer l'impact des accès précoces en oncologie, en soulignant les différences dans les niveaux d'innovation et de bénéfices cliniques revendiqués à ces deux stades.

Le premier graphique se concentre sur la répartition des ASMR revendiquées avant l'AMM. Voici les pourcentages des différentes catégories d'ASMR :

- L'ASMR II représente la plus grande proportion avec 33%. Cela suggère qu'avant l'obtention de l'AMM, un tiers des spécialités revendique une innovation significative.
- Les ASMR III et IV ont des proportions égales (27%). Cette répartition équilibrée peut indiquer une perception mixte des bénéfices cliniques avant l'AMM.
- L'ASMR V (absence d'amélioration) est la moins fréquente (13%), ce qui montre que peu de spécialités revendiquent une absence totale de bénéfice supplémentaire à ce stade.

Le second graphique présente la répartition des ASMR après l'obtention de l'AMM :

- La catégorie ASMR III domine largement après l'AMM avec 64%. Cela indique que la majorité des spécialités revendique une amélioration modérée du service médical rendu après l'AMM.
- La proportion d'ASMR II chute à 14%, ce qui peut suggérer que les attentes ou les perceptions d'une amélioration significative diminuent après une évaluation plus rigoureuse post-AMM.
- Les ASMR IV et V (améliorations mineures et absence d'amélioration) représentent 18% et 4% respectivement. La réduction à 4% de l'ASMR V indique que très peu de spécialités maintiennent l'absence totale de bénéfice post-AMM, ce qui peut être dû aux critères stricts d'évaluation pour l'AMM.

Il y a donc des différences notables dans les revendications d'ASMR avant et après l'AMM. Avant l'AMM, une proportion significative de spécialités revendique une amélioration importante (ASMR II), tandis que ces revendications sont moins ambitieuses après l'AMM, où une majorité se situe dans l'amélioration modérée (ASMR III). Ces résultats suggèrent que les évaluations initiales des bénéfices cliniques peuvent être réajustées après une analyse plus approfondie et rigoureuse effectuée lors du processus d'AMM.

Cette analyse souligne l'importance des accès précoces en oncologie en tant qu'outil pour identifier et promouvoir les traitements potentiellement innovants avant l'AMM, tout en indiquant la nécessité d'une évaluation continue et rigoureuse pour confirmer ces bénéfices après l'AMM.

Les graphiques suivants illustrent les niveaux de SMR et d'ASMR attribués aux différents traitements ayant bénéficiés d'un AP, offrant ainsi un aperçu détaillé des évaluations cliniques et des améliorations thérapeutiques reconnues par la HAS.

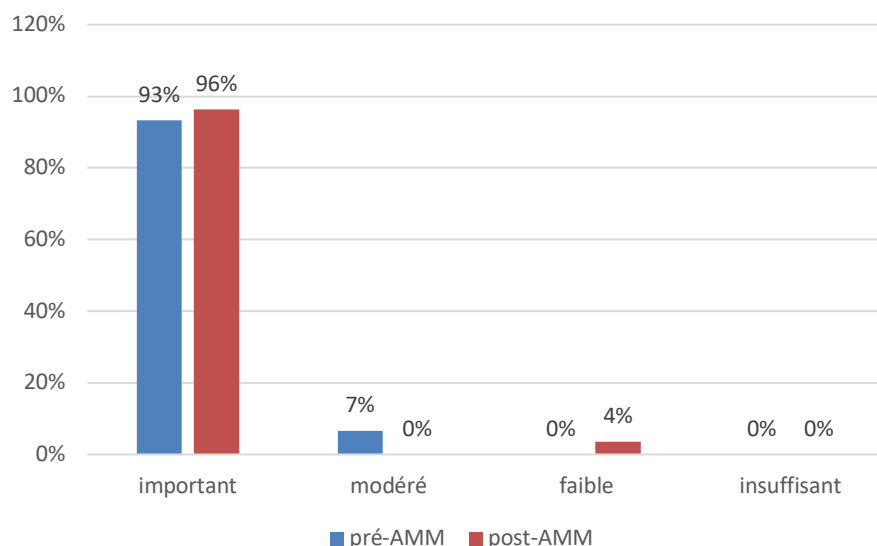


Figure 11 : Proportion des SMR octroyés aux médicaments qui bénéficient d'une AP

Le graphique ci-dessus montre la proportion de niveaux de SMR octroyés lors de l'évaluation de droit commun des médicaments disposant d'une autorisation d'accès précoce, pré ou post-AMM.

La quasi-totalité des médicaments bénéficiant d'une AP est jugée avec un SMR important, tant avant (93%) qu'après l'AMM (96%), ce qui souligne la haute valeur perçue de ces médicaments dans le traitement du cancer.

Le SMR modéré disparaît totalement après l'AMM (de 7% à 0%), et un petit pourcentage (4%) obtient un SMR faible après l'AMM, ce qui peut indiquer une réévaluation plus stricte des bénéfices réels une fois les médicaments sur le marché.

La majorité des médicaments bénéficiant d'une AP sont jugés avec un SMR important, renforçant leur utilité perçue dans les traitements oncologiques.

2 médicaments ont donc vu leur SMR évalué à la baisse par rapport aux prétentions faites par l'industriel. Pour l'évaluation dans le droit commun, lorsque l'industriel revendique un SMR élevé, cela peut être basé sur des données cliniques préliminaires, des études de phase I et II prometteuses, ou des résultats préliminaires d'efficacité. Cependant, la HAS exige des preuves robustes issues d'études cliniques de phase III bien conduites, ainsi que des données de pharmacovigilance et d'évaluation économique pour confirmer ces bénéfices cliniques. Les diminutions du SMR accordés par la HAS peuvent donc résulter d'une insuffisance de preuves cliniques solides, d'un bénéfice clinique marginal par rapport aux alternatives déjà disponibles, ou de préoccupations concernant la sécurité d'emploi du médicament. La HAS prend en compte l'évaluation de la balance bénéfices-risques, ce qui peut conduire à une révision à la baisse du SMR si les bénéfices perçus ne justifient pas les risques pour les patients.

La figure suivante montre la répartition des niveaux d'ASMR octroyés lors de l'évaluation de droit commun des médicaments disposant d'une autorisation d'accès précoce, pré ou post-AMM.

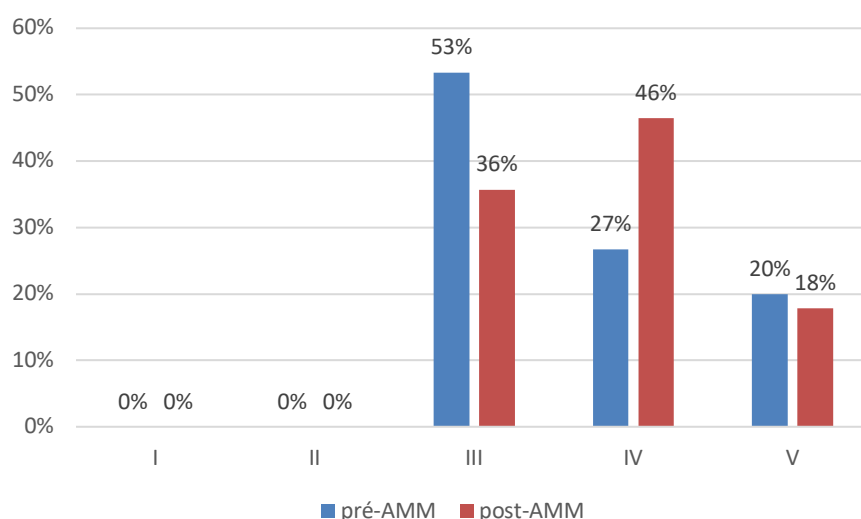


Figure 12 : Proportion des ASMR octroyés aux médicaments qui bénéficient d'une AP

Aucun médicament ne reçoit les ASMR I ou II, soulignant une absence de revendication de bénéfice thérapeutique majeur.

La proportion d'ASMR III (amélioration modérée) diminue significativement après l'AMM (de 53% à 36%), tandis que celle d'ASMR IV (amélioration mineure) augmente (de 27% à 46%).

La proportion d'ASMR V (absence d'amélioration) est quasi équivalente, mais légèrement inférieure post-AMM (20% à 18%).

Le tableau ci-dessous présente la variation des niveaux d'ASMR entre ceux revendiqués par l'industriel et ceux accordés par la HAS.

Tableau 6 : Différence de niveau d'ASMR entre celui revendiqué par l'industriel et celui octroyé par la HAS

Première évaluation soumise	Différence de niveau d'ASMR octroyé vs revendiqué				Moyenne pondérée de différence d'ASMR
	-2	-1	0	+1	
Pré-AMM (=19)		8 (42%)	10 (53%)	1 (5%)	-0,37
Post-AMM (=28)	2 (7%)	16 (57%)	10 (36%)		-0,71
Total	2 (4%)	24 (51%)	20 (43%)	1 (2%)	-0,57

Avant l'AMM, plus de la moitié des évaluations (53%) correspondent exactement aux ASMR revendiquées (différence de 0). Cependant, il y a encore 42% des cas où l'ASMR octroyée est inférieure d'un niveau à celle revendiquée.

Un médicament obtient une ASMR supérieure : il s'agit de TIBSOVO (ivosidenib) du laboratoire Servier, indiqué dans le cancer des voies biliaires. Le ASMR a été réévalué à la hausse de la démonstration d'une supériorité de TIBSOVO par rapport au placebo en termes de survie sans progression.

Après l'AMM, la tendance montre une plus grande proportion (57%) d'ASMR octroyées inférieures d'un niveau à celles revendiquées, et 7% avec une différence de deux niveaux. Aucune évaluation n'a une ASMR supérieure à celle revendiquée après l'AMM.

La moyenne pondérée de différence d'ASMR est plus négative après l'AMM (-0,71) qu'avant (-0,37), indiquant une évaluation plus sévère en post-AMM.

Les bénéfices revendiqués avant l'AMM tendent à être ajustés à la baisse après des évaluations plus rigoureuses post-AMM, comme le montrent les diminutions des ASMR et les différences entre les moyennes pondérées.

Une fois les médicaments sur le marché, il y a une tendance à la réévaluation critique des bénéfices, avec des ajustements vers des ASMR plus faibles, mais rarement insuffisants.

II.2.4.4. Délais

Cette partie se concentre sur l'importance fondamentale des accès précoces, visant à diminuer significativement le délai d'accès aux traitements pour les patients.

Tableau 7 : Délai entre les dates des demandes d'AP et les dates d'octrois par le collège de la HAS

	Jours	Jours ouvrés
Délai moyen	99	72
Délai médian	98	71
Délai min/max	26 / 178	19 / 129
Écart type	31	22

L'accès précoce aux médicaments joue un rôle décisif en réduisant les délais pour les patients nécessitant des traitements vitaux.

En moyenne, l'autorisation d'accès précoce permet aux patients de bénéficier du traitement dans les 3 mois et 1 semaine (99 jours) après la demande d'accès précoce. Ce délai raccourci est essentiel car il offre aux patients un accès anticipé à des thérapies potentiellement décisives, ce qui peut significativement améliorer leur qualité de vie et leurs perspectives de santé.

Le délai réglementaire de traitement des premières demandes par la HAS est fixé à 90 jours (29), soulignant une efficacité relative dans le processus initial d'évaluation et d'octroi d'accès précoce. Ce léger rallongement est peut-être attribuable à la forte affluence des demandes d'accès précoces.

L'écart type permet de voir la répartition des différents délais autour de la moyenne : cela indique que 50% des dossiers ont un délai compris entre 68 jours (99-31) et 130 jours (99+31).

Cet écart montre la variabilité des délais d'évaluation, reflétant la diversité et la complexité des demandes soumises. Cela permet de mieux appréhender l'efficacité et les défis du processus d'évaluation des dossiers.

Tableau 8 : Délai entre l'octroi de l'AP et l'évaluation dans le droit commun par la CT

	Jours	Jours ouvrés
Délai moyen	204	146
Délai médian	181	130

Délai min/max	6 / 706	5 / 505
Écart type	177	126

En moyenne, l'autorisation d'accès précoce permet aux patients de bénéficier du traitement 6 mois et 3 semaines (204 jours) avant son inscription sur les listes de remboursement. Cette réduction significative des délais est primordiale pour fournir rapidement des thérapies innovantes et potentiellement vitales à l'ensemble de la population.

Il est également important de noter que les délais d'évaluation présentent une importante variabilité, comme en témoigne l'écart type de 177 jours. Cette variabilité peut résulter de la complexité des dossiers soumis, nécessitant parfois des évaluations plus approfondies pour garantir la sécurité et l'efficacité des traitements autorisés.

Plus en détails, voici la répartition des différents détails présents ci-dessus, selon s'il s'agit d'un AP pré-AMM ou post-AMM.

Tableau 9 : Délais pour les accès précoces pré-AMM

Pré AMM				
	Différence entre date de la demande d'AP et date d'octroi par le collège de la HAS		Différence entre date d'octroi par le collège de la HAS et date évaluation du dossier de droit commun	
	Jours	Jours ouvrés	Jours	Jours ouvrés
Délai moyen	117	85	290	208
Délai médian	108	79	280	201
Délai min/max	26 / 178	19 / 129	146 / 447	105 / 320
Écart type	33	24	75	54

Tableau 10 : Délais pour les accès post-AMM

Post AMM				
	Différence entre date de la demande d'AP et date d'octroi par le collège de la HAS		Différence entre date d'octroi par le collège de la HAS et date évaluation du dossier de droit commun	
	Jours	Jours ouvrés	Jours	Jours ouvrés

Délai moyen	86	63	153	110
Délai médian	91	66	90	65
Délai min/max	43 / 135	32 / 98	6 / 706	5 / 505
Écart type	23	16	201	143

Les délais pré-AMM et post-AMM présentent des différences significatives, comme l'illustrent les données recueillies.

Pour les AP pré-AMM, la différence entre la date de la demande d'AP et la date d'octroi par le collège de la HAS montre un délai moyen de 117 jours et un écart type de 33 jours. Par ailleurs, la différence entre la date d'octroi par le collège de la HAS et la date d'évaluation du dossier de droit commun présente un délai moyen de 290 jours et un écart type de 75 jours.

Pour les AP post-AMM, la différence entre la date de la demande d'AP et la date d'octroi par le collège de la HAS est caractérisée par un délai moyen de 86 jours et un écart type de 23 jours. La différence entre la date d'octroi par le collège de la HAS et la date d'évaluation du dossier de droit commun indique un délai moyen de 153 jours et un écart type de 201 jours.

En conclusion de cette étude, le dispositif d'accès précoce en oncologie s'avère être un outil stratégique essentiel pour accélérer la disponibilité de traitements innovants, largement exploité par les industriels pharmaceutiques.

Ce dispositif a permis de répondre efficacement aux besoins médicaux urgents des patients atteints de cancers. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la plus grande proportion avec 13%, suivi du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du cancer du sein HER2 à 8% chacun. Cette répartition est en accord avec l'incidence de ces cancers et souligne l'importance des nouveaux traitements pour ces pathologies.

La thérapie ciblée représente la majorité des médicaments demandant un accès précoce avec 45%, suivie de l'immunothérapie à 40%. L'immunothérapie et les thérapies ciblées représentent un essor majeur dans le traitement du cancer, offrant des approches révolutionnaires qui ciblent spécifiquement les mécanismes pathologiques, améliorant ainsi les taux de survie et la qualité de vie des patients.

Pendant la période étudiée, les demandes d'autorisations d'accès précoce se sont réparties ainsi : 28 demandes pré-AMM (45%) et 35 demandes post-AMM (55%). Parmi ces demandes, 18 concernaient des médicaments qui n'étaient pas encore inscrits au remboursement dans une autre indication, indiquant qu'il s'agissait de nouvelles molécules n'ayant jamais été évaluées dans aucune indication.

La HAS a accordé un avis favorable dans 74,6% des demandes, témoignant de l'efficacité de ce dispositif pour répondre aux besoins médicaux urgents. Les motifs les plus fréquemment invoqués par la HAS pour refuser une demande étaient : la disponibilité de traitements appropriés (32,5%), la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement (32,5%), le manque de caractère innovant du traitement (30%).

En oncologie, 35% des accès précoces ont été octroyés dans un contexte de besoin médical partiellement couvert et 13% dans un contexte de besoin médical non couvert. Ces chiffres mettent en évidence l'importance de ces traitements pour des situations cliniques où les options thérapeutiques sont limitées.

Par ailleurs, 78% des spécialités bénéficiant d'un accès précoce disposent d'un comparateur clinique, soulignant l'importance de fournir des données comparatives robustes. Cependant, il est à noter que les études fournies dans les dossiers d'accès précoce incluent des études précoces (phase I, phase I/II ou phase II) dans 29% des cas. La doctrine de la HAS préconise l'utilisation d'essais contrôlés randomisés pour démontrer le bénéfice des traitements, mais cette analyse révèle que 25% des dossiers ne comportaient pas de bras comparateur³¹, ce qui peut poser des défis pour l'évaluation de l'efficacité relative.

Lors de l'évaluation en droit commun des spécialités disposant d'un accès précoce, les revendications des industriels des niveaux d'ASMR sont élevées. Les médicaments en accès précoce pré-AMM obtiennent des niveaux d'ASMR plus importants que ceux ayant un accès précoce post-AMM, avec 53% d'ASMR III contre 36% respectivement. Cette étude met en évidence une différence moyenne de -0,33 pour les accès précoces pré-AMM et de -0,71 pour les accès précoces post-AMM entre l'ASMR revendiqué par les industriels et celui attribué par la HAS.

³¹ Cela signifie que l'essai réalisé était non comparatif.

Ces différences notables dans les niveaux d'ASMR pour les accès précoces entraînent souvent des demandes d'audition, car le niveau d'ASMR impacte directement les conditions de prix des médicaments. En oncologie, où les traitements sont souvent onéreux, un ASMR de niveau V peut empêcher l'inscription du médicament sur la liste en sus³², limitant ainsi l'accès des patients à ces thérapies.

L'accès précoce en oncologie se révèle être une stratégie efficace pour réduire significativement le temps d'attente des patients éligibles à un traitement. En moyenne, grâce à ce dispositif, les traitements deviennent disponibles en seulement 99 jours (3 mois et 1 semaine) après la soumission de la demande, une fois validée par la HAS.

Ce dispositif permet un accès anticipé aux médicaments, garantissant leur prise en charge avant leur inscription officielle sur les listes de remboursement. En effet, parmi les accès précoces en cours, 87% (43 sur 47) ont été évalués selon la procédure de droit commun, élargissant ainsi leur accessibilité à un plus grand nombre de patients. En moyenne, ces médicaments sont autorisés et pris en charge six mois (204 jours) avant leur inscription officielle pour le remboursement après l'obtention de l'autorisation d'accès précoce. Cette réduction significative des délais profite directement aux patients en améliorant leur accès rapide aux thérapies nécessaires, un paramètre crucial dans la prise en charge des cancers.

Cette étude souligne l'importance des accès précoces pour introduire rapidement des traitements innovants dans le parcours de soins, tout en mettant en lumière les défis liés à l'évaluation continue et à l'intégration durable de ces médicaments dans le système de santé.

³² Il s'agit d'une liste de remboursement. La liste en sus est une liste spécifique de médicaments onéreux et innovants, non inclus dans le tarif de prestation des hôpitaux en France, mais remboursés par l'Assurance Maladie.

III. Discussion – Impacts et enjeux de l'accès précoce en oncologie en France

L'accès précoce aux médicaments en oncologie représente une initiative cruciale qui permet aux patients confrontés à des options thérapeutiques limitées de bénéficier de traitements prometteurs avant leur autorisation officielle de mise sur le marché. Ce dispositif a pour objectif de répondre aux besoins médicaux non couverts, particulièrement dans le contexte des cancers graves et potentiellement mortels. Cette section examine les enjeux et les impacts des accès précoces en oncologie, en s'appuyant à la fois sur les résultats de notre étude et les retours d'expérience de la Haute Autorité de Santé. (29)

III.1. Impacts des Accès Précoces

III.1.1. Accélération de l'accès au marché

L'un des impacts majeurs des accès précoces est l'accélération de la mise à disposition des médicaments innovants.

Le processus traditionnel d'évaluation et d'approbation des médicaments est souvent long et complexe, retardant l'arrivée de traitements potentiellement bénéfiques pour les patients. Grâce aux accès précoces, plus de 100 000 patients en impasse thérapeutique en France ont pu bénéficier de traitements innovants avant même leur approbation complète sur le marché.

Le système d'accès précoce permet de réduire significativement le délai nécessaire pour rendre ces médicaments disponibles, évitant ainsi les retards inhérents aux procédures d'approbation conventionnelles. Plutôt que de suivre le processus long d'autorisation de mise sur le marché, les accès précoces offrent la possibilité de fournir rapidement des médicaments prometteurs aux patients ayant un besoin urgent. Cette accélération est particulièrement déterminante pour les patients atteints de cancers en impasse thérapeutique, où un traitement efficace peut considérablement améliorer les résultats cliniques.

La Haute Autorité de Santé a fixé un délai réglementaire de 90 jours pour évaluer les demandes d'accès précoce, garantissant ainsi un accès rapide aux traitements présumés innovants. Ce délai vise à permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des thérapies nécessaires, réduisant le temps d'attente et améliorant potentiellement les taux de survie et la qualité de vie. Cependant, notre étude révèle que le délai moyen d'évaluation pour les demandes d'accès précoce est de 99 jours, ce qui reste un gain de temps crucial pour les patients atteints de cancers. Ce léger dépassement du délai réglementaire peut être attribué à un nombre important de demandes d'accès précoce à traiter. Malgré cela, la rapidité de ce processus demeure un avantage significatif par rapport aux délais traditionnels, permettant de répondre plus efficacement aux besoins urgents des patients et d'améliorer ainsi leurs chances de survie et leur qualité de vie.

Notre étude détaille les délais pour les AP pré-AMM et post-AMM. Les délais plus longs observés pour les AP pré-AMM par rapport aux AP post-AMM peuvent être attribués à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la complexité et la rigueur réglementaire sont plus élevées pour les AP pré-AMM, car les traitements ne sont pas encore approuvés sur le marché, nécessitant des évaluations plus strictes de la sécurité, de l'efficacité et des risques potentiels. Ensuite, les exigences en matière de données sont souvent plus importantes pour les demandes pré-AMM, nécessitant des données d'essais cliniques étendues, des profils de

sécurité et des résultats d'efficacité pour démontrer les bénéfices potentiels du traitement et justifier un accès précoce avant l'approbation officielle. De plus, le processus pré-AMM peut impliquer des consultations et des approbations supplémentaires de multiples parties prenantes, y compris les autorités réglementaires, les comités d'éthique et les experts cliniques, introduisant ainsi des délais supplémentaires. Par ailleurs, les demandes pré-AMM peuvent nécessiter des cycles de rétroaction itératifs entre le demandeur et les autorités réglementaires, conduisant à des révisions et à des soumissions de données supplémentaires, ce qui prolonge le temps de traitement global. Enfin, les demandes post-AMM peuvent être priorisées différemment, surtout si le traitement est déjà reconnu comme bénéfique dans un contexte plus large, tandis que les demandes pré-AMM peuvent être dépriorisées en raison des incertitudes inhérentes et des risques plus élevés associés aux traitements non approuvés.

Les accès précoces jouent donc un rôle crucial en accélérant non seulement l'introduction des traitements innovants avant leur approbation complète, mais aussi leur évaluation en vue de leur inscription sur les listes de remboursement. Selon notre étude, ces dispositifs permettent aux patients de bénéficier du traitement jusqu'à 204 jours avant cette étape critique. Cette réduction significative des délais est essentielle pour assurer une mise à disposition rapide de thérapies novatrices, potentiellement bénéfiques pour l'ensemble de la population. Pendant la période étudiée, 45% des demandes d'autorisations d'accès précoce concernaient des AP pré-AMM, ce qui souligne l'importance croissante de permettre l'accès à des traitements innovants avant même leur autorisation de mise sur le marché. Cela démontre une volonté de répondre de manière proactive aux besoins urgents des patients en impasse thérapeutique, offrant ainsi des solutions thérapeutiques potentiellement vitales en avance sur le calendrier conventionnel. De plus, 18 médicaments n'étaient pas encore inscrits au remboursement dans une autre indication, ce qui témoigne de l'introduction de nouvelles molécules sur le marché, augmentant ainsi le spectre des options thérapeutiques disponibles. Cette dynamique est cruciale pour l'innovation en oncologie, car elle permet de tester et d'intégrer rapidement des traitements de pointe, tout en élargissant les perspectives de soin pour des pathologies souvent complexes et résistantes aux traitements standards.

III.1.2. Sécurité et efficacité

L'accès précoce aux médicaments en oncologie soulève des enjeux cruciaux de sécurité et d'efficacité, nécessitant une évaluation rigoureuse pour garantir que ces traitements innovants offrent des bénéfices thérapeutiques substantiels tout en minimisant les risques pour les patients.

En France, deux institutions jouent un rôle central dans ce processus : l'ANSM et la HAS.

L'ANSM est chargée de l'évaluation des dossiers d'accès précoce, fondée sur des données cliniques préliminaires, et assure une surveillance continue des médicaments après leur autorisation via un système de pharmacovigilance rigoureux. Ce dernier est essentiel pour garantir la sécurité des médicaments, surtout dans le contexte d'accès précoce. Il repose sur une surveillance continue des effets indésirables, impliquant la collecte, l'analyse et l'interprétation des données dès les essais cliniques et tout au long de l'utilisation du médicament. Les professionnels de santé, les patients et les fabricants sont encouragés à signaler tout effet indésirable suspecté via des plateformes dédiées comme celle de l'ANSM. Cette agence évalue en continu ces rapports pour identifier les signaux de sécurité et, si nécessaire, mettre en place des mesures de gestion des risques, telles que la modification

des informations sur le produit ou le retrait du marché. Une communication transparente est visée, avec l'ANSM fournissant régulièrement des informations sur les nouvelles données de sécurité et les recommandations mises à jour. Des études de sécurité post-commercialisation peuvent être requises pour approfondir la compréhension du profil de sécurité des médicaments. Les bases de données nationales et internationales, comme *EudraVigilance*, permettent une surveillance globale et la détection rapide des signaux. (25) La collaboration avec d'autres agences de régulation renforce cette surveillance, tandis que l'éducation continue des professionnels de santé sur les procédures de signalement est essentielle.

Parallèlement, la HAS intervient dans l'évaluation et l'approbation des médicaments bénéficiant d'un accès précoce. Ce processus repose sur une évaluation scientifique rigoureuse et des critères stricts définis par la loi, tels que l'absence de traitement approprié, l'urgence de la mise en œuvre du traitement, ainsi que la présomption d'efficacité et de sécurité fondée sur des essais cliniques prometteurs. La HAS examine minutieusement les données cliniques disponibles, en comparant l'innovation du médicament avec les traitements existants.

L'établissement d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données est un élément clé de ce processus. Ce protocole définit les conditions d'utilisation du médicament et organise la surveillance des effets indésirables. Les mesures d'efficacité sont recueillies à l'aide de critères cliniques standardisés et de questionnaires d'auto-évaluation de la qualité de vie des patients (Patient Reported Outcome Measures - PROMs), permettant ainsi d'évaluer l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients. Le recueil de données sur la tolérance du médicament est également essentiel. Ce processus inclut la documentation des effets indésirables et des événements adverses, fournissant des informations importantes pour évaluer le profil de sécurité du médicament en usage réel. En synthèse, le PUT-RD assure une surveillance continue et complète des nouveaux traitements, garantissant ainsi leur sécurité et leur efficacité pour les patients.

Ces mesures combinées garantissent que les traitements en accès précoce répondent à des critères rigoureux de sécurité et d'efficacité, permettant ainsi aux patients de bénéficier des avancées thérapeutiques tout en minimisant les risques potentiels, contribuant significativement à l'amélioration de la prise en charge des maladies oncologiques en France.

III.1.3. Diversité des thérapies disponibles

La diversité des traitements en oncologie est essentielle pour offrir des solutions adaptées aux besoins spécifiques des patients, permettant ainsi d'améliorer les perspectives de survie et la qualité de vie.

D'après notre étude, les thérapies ciblées représentent 45% des demandes d'AP, démontrant leur rôle central en oncologie. Ces traitements agissent en visant des anomalies génétiques spécifiques des cellules cancéreuses, épargnant ainsi les cellules saines et réduisant les effets secondaires. Cela les rend particulièrement efficaces contre certains cancers résistants aux traitements traditionnels. Ces thérapies permettent une personnalisation du traitement, ajustée selon le profil génétique du patient, augmentant ainsi les chances de succès thérapeutique.

Ensuite, les immunothérapies, représentant 40% des demandes d'AP, exploitent le système immunitaire pour combattre les cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, les vaccins contre le cancer et les anticorps monoclonaux sont des exemples de ces thérapies révolutionnaires. Leur application s'étend à divers cancers, tels que le

mélanome, le cancer du poumon et les cancers de la vessie, démontrant leur efficacité et leur large spectre d'utilisation.

Pour finir, les thérapies à cellules CAR-T représentent une avancée majeure en oncologie, avec une présence notable de 7% dans les demandes d'AP. Ces thérapies impliquent la modification génétique des lymphocytes T du patient pour qu'ils ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses. Elles sont particulièrement efficaces dans les cancers hématologiques réfractaires, montrant des taux de rémission élevés chez les patients atteints de leucémies et de lymphomes. Les cellules CAR-T offrent un ciblage précis des antigènes tumoraux et maintiennent une mémoire immunitaire, fournissant une protection continue contre les rechutes.

En conclusion, l'accès précoce en oncologie permet d'introduire rapidement des thérapies innovantes, diversifiées et spécifiques, améliorant ainsi considérablement les perspectives de survie et la qualité de vie des patients atteints de cancers graves. Les thérapies ciblées, immunothérapies et thérapies à cellules CAR-T illustrent l'importance de ces avancées dans le traitement du cancer, soulignant la nécessité de dispositifs facilitant leur accès rapide pour répondre aux besoins urgents des patients.

III.1.4. Réponse aux besoins médicaux urgents

La prise en charge des cancers en France se heurte à des besoins médicaux pressants, amplifiés par une augmentation continue de l'incidence des cancers et les limites des traitements actuels. Les évaluations réalisées par la Haute Autorité de Santé mettent en évidence des besoins non couverts ou partiellement couverts, soulignant l'urgence d'introduire des thérapies innovantes pour améliorer les soins aux patients.

L'analyse des données révèle que 13% des autorisations d'accès précoce concernent des médicaments sans comparateurs cliniquement pertinents, ciblant ainsi des besoins médicaux non couverts. Ces médicaments sont souvent destinés à des situations où les options thérapeutiques sont extrêmement limitées, voire inexistantes, et leur accès rapide est nécessaire pour répondre à ces besoins urgents.

En outre, pour les médicaments ayant obtenu un AP et possédant au moins un CCP médicamenteux, 78% visent des besoins médicaux insuffisamment ou partiellement couverts. Un besoin médical insuffisamment couvert se caractérise par l'existence de traitements disponibles, mais ces derniers ne parviennent pas à offrir une efficacité suffisante ou présentent des profils de sécurité inadéquats pour certains patients. Par exemple, des patients atteints de cancers résistants aux thérapies standards peuvent nécessiter de nouvelles options thérapeutiques qui puissent surmonter cette résistance et offrir une meilleure efficacité. De la même façon, un besoin médical partiellement couvert fait référence à des situations où les traitements disponibles apportent des bénéfices cliniques, mais pas de manière optimale. Dans ces contextes, les nouveaux médicaments en accès précoce peuvent apporter une amélioration significative en termes de survie globale, de qualité de vie ou de réduction des effets secondaires. Par exemple, un traitement qui améliore la réponse tumorale ou qui permet de prolonger la rémission peut être considéré comme comblant un besoin partiellement couvert. Cela souligne l'importance de ces traitements pour pallier les insuffisances des solutions existantes et offrir des alternatives efficaces aux patients.

Les dispositifs d'accès précoce jouent donc un rôle déterminant dans la réponse aux besoins médicaux critiques, en particulier pour les cancers à pronostic sévère. Par exemple, le cancer

bronchique non à petites cellules représente 11% des demandes d'accès précoce, illustrant sa prévalence croissante et l'urgence de disposer de traitements efficaces. La rapidité d'intégration de médicaments dépourvus de CCP dans les programmes d'accès précoce est justifiée par leur capacité à combler des besoins non couverts de manière significative.

En somme, la situation des besoins médicaux en oncologie en France est marquée par une forte demande de nouveaux traitements pour répondre à des besoins non satisfaits. Les dispositifs d'accès précoce sont essentiels pour introduire rapidement des thérapies innovantes, diversifiées et adaptées, améliorant ainsi les perspectives de survie et la qualité de vie des patients atteints de cancers graves. Ces dispositifs permettent de pallier efficacement les lacunes des traitements actuels et de répondre aux défis posés par l'augmentation de l'incidence des cancers.

III.1.5. Génération de données cliniques

L'accès précoce aux médicaments en oncologie représente une avancée majeure qui non seulement permet de rendre rapidement disponibles des traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique, mais facilite également la génération de données cliniques précieuses.

En structurant la collecte de données à travers PUT-RD, ce dispositif permet de recueillir des informations clés sur l'efficacité et la sécurité des nouvelles thérapies avant leur autorisation de mise sur le marché. Contrairement aux essais cliniques traditionnels, les données du PUT-RD sont collectées dans le cadre de la pratique clinique courante, sans nécessiter de visites ou d'examens supplémentaires. Cette approche permet une évaluation complète et fiable des patients traités, grâce à la qualité et à l'exhaustivité des données recueillies. Le processus de recueil de données est conçu pour être intégré dans la pratique quotidienne des professionnels de santé, utilisant des plateformes numériques pour faciliter la saisie des informations, garantir leur traçabilité et minimiser les données manquantes. Les laboratoires ont l'obligation de participer activement à ce processus pour assurer une collecte exhaustive et de haute qualité. Par ailleurs, les données collectées peuvent être réutilisées à des fins de recherche, notamment dans le cadre d'études post-inscription, après obtention des autorisations réglementaires nécessaires. Cette réutilisation inclut le chaînage avec les données du Système National des Données de Santé (SNDS) et l'encouragement à stocker les bases de données sur la plateforme du Health Data Hub³³.

Les protocoles validés et publiés par la Haute Autorité de Santé incluent des fiches de suivi patient et des auto-questionnaires sur la qualité de vie (PROMs), facilitant ainsi une évaluation détaillée et continue des effets des traitements.

Les données recueillies via le PUT-RD sont également essentielles pour l'évaluation en vue du renouvellement de l'autorisation d'accès précoce et, à terme, pour l'évaluation du remboursement en droit commun. Lorsque les médicaments passent de l'accès précoce à l'inscription sur les listes de médicaments remboursables, les informations collectées offrent une base solide pour cette évaluation, complétant les résultats des essais cliniques et fournissant une vue d'ensemble plus complète de l'efficacité et de la tolérance des médicaments.

³³ Le Health Data Hub est une plateforme nationale française créée pour centraliser, sécuriser et faciliter l'accès aux données de santé.

La collecte de données s'étend également à des registres nationaux, tels que DESCAR-T pour les thérapies à cellules CAR-T. Ce registre, mis en place par la HAS, centralise les informations recueillies sur les patients traités par ces thérapies innovantes, souvent utilisées pour des cancers hématologiques réfractaires tels que les leucémies et les lymphomes. En suivant de manière détaillée les résultats cliniques, la survie globale, les rémissions et les effets indésirables, le registre DESCAR-T offre une base de données centralisée pour l'analyse des résultats thérapeutiques en conditions réelles d'utilisation.

Enfin, la HAS a mis en place des initiatives pour optimiser et simplifier le recueil de données, incluant l'utilisation de plateformes numériques et la création d'une cellule de coordination des données en vie réelle.

III.2. Enjeux des accès précoces

III.2.1. Stimulation de l'innovation

Les programmes d'accès précoce ont permis de faciliter l'intégration rapide de médicaments innovants sur le marché français.

Par exemple, certains médicaments ciblant des mutations génétiques rares ont pu être administrés aux patients bien avant leur autorisation officielle. Cette flexibilité réglementaire a stimulé l'innovation en encourageant les entreprises à investir dans la recherche de traitements novateurs, sachant qu'une voie d'accès anticipée est disponible pour les patients les plus vulnérables.

En facilitant l'accès à des traitements innovants, ce dispositif incite les laboratoires pharmaceutiques à investir dans la recherche et le développement de nouvelles thérapies. Les données montrent que plus de 160 demandes d'accès précoce (toutes les indications confondues) ont été déposées, et environ 78% ont reçu une décision favorable, illustrant l'intérêt et l'efficacité du dispositif.

Ensuite, en faisant de l'innovation en santé une de ses priorités, la HAS s'est organisée pour améliorer l'accessibilité des nouveaux traitements pour les patients. Depuis 2020, elle poursuit un plan d'action pour les médicaments innovants, s'engageant à mener des évaluations à la fois efficaces, rapides et rigoureuses. L'enjeu est de repérer les innovations décisives pour les patients, bien que seulement un peu plus de la moitié des produits accédant rapidement au marché démontrent *in fine* leur efficacité dans les études de phase III s'inscrivant dans un temps plus long. En effet, les études fournies dans les dossiers d'accès précoce incluent des études précoces (phase I, phase I/II ou phase II) dans 29% des cas. En intégrant ces études dans les dossiers, les laboratoires démontrent leur engagement à fournir des preuves solides dès les premières étapes du développement clinique, tout en répondant aux exigences réglementaires de la Haute Autorité de Santé.

III.2.2. Refus d'accès précoce

Bien que les refus d'accès précoces soient relativement limités, un quart des refus concernent l'oncologie et soulèvent des enjeux cruciaux. La proportion de refus d'accès précoces a augmenté depuis la mise en place du dispositif de 19% en 2022 à 61% sur le premier semestre (31)

Sur le plan clinique, les refus d'AP peuvent représenter un obstacle majeur pour les patients atteints de cancers graves, rares ou invalidants, qui se retrouvent sans alternative

thérapeutique. En l'absence de traitements disponibles et appropriés, ces patients sont privés de solutions potentiellement salvatrices. Les refus basés sur la présence de traitements adéquats (32,5%) ou la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement (32,5%) forcent les patients à continuer avec des traitements existants, qui peuvent parfois être inefficaces ou mal tolérés.

Pour les laboratoires pharmaceutiques, les refus d'AP peuvent influencer les stratégies de développement et de mise sur le marché de nouveaux médicaments. Les refus motivés par l'absence de caractère innovant du médicament (30%) ou par un avis défavorable de l'ANSM concernant l'efficacité et la sécurité (5%) signalent que les données présentées ne sont pas jugées suffisantes pour justifier un accès précoce. Ces décisions peuvent entraîner des retards dans le développement clinique et la commercialisation, augmentant ainsi les coûts et les risques financiers pour les industriels.

Toutefois, les refus d'AP, en imposant des critères stricts d'innovation et de preuves cliniques robustes, stimulent indirectement l'innovation en santé. Les entreprises sont encouragées à fournir des données de haute qualité pour démontrer l'efficacité et la sécurité de leurs produits. Cette exigence renforce la rigueur scientifique et méthodologique des études cliniques, contribuant ainsi à la fiabilité des nouveaux traitements introduits sur le marché. En outre, les rendez-vous pré-dépôt³⁴ et le PUT-RD jouent un rôle impératif en aidant les laboratoires à aligner leurs dossiers sur les attentes réglementaires, réduisant ainsi les risques de refus.

Parallèlement, les refus d'AP incitent à une amélioration continue des procédures de soumission et de recueil de données. La HAS a mis en place des initiatives pour optimiser et simplifier ces processus, notamment par l'utilisation de plateformes numériques et la création d'une cellule de coordination des données en vie réelle. Ces améliorations visent à réduire les obstacles administratifs et à faciliter la conformité des industriels aux exigences réglementaires, assurant ainsi un processus plus fluide et efficace.

III.2.3. Équité d'accès

En facilitant l'accès rapide à des thérapies nouvelles, ce système permet de répondre aux besoins urgents des patients en impasse thérapeutique, leur offrant une chance de bénéficier de traitements potentiellement vitaux avant leur remboursement.

D'un point de vue éthique et social, l'équité d'accès est un enjeu majeur, car elle garantit que tous les patients puissent accéder aux innovations thérapeutiques en même temps. Cela est particulièrement important dans le contexte des cancers sévères et rares où les options thérapeutiques sont limitées. Les programmes d'accès précoce, en fournissant une voie d'accès anticipée, permettent de réduire les disparités en matière de soins de santé, assurant ainsi que les avancées médicales bénéficient à l'ensemble de la population.

Les associations de patients jouent un rôle central en plaidant pour un accès équitable aux traitements, en aidant les patients à naviguer dans les complexités des demandes d'accès précoce et en garantissant que les critères d'admission soient transparents et justes pour tous. Leur action inclut la mise en place de lignes directrices pour le soutien administratif et la défense des droits des patients, contribuant ainsi à une meilleure compréhension et à une utilisation optimale des dispositifs d'accès précoce. Le Collectif Triplettes Roses illustre bien

³⁴ Il s'agit d'une rencontre préalable entre les responsables de la HAS et les laboratoires pharmaceutiques. Ce rendez-vous a pour objectif de préparer et faciliter le dépôt de dossiers de demande d'accès précoce pour de nouveaux médicaments.

ce rôle en formalisant son avis sur KEYTRUDA (Pembrolizumab) à travers un questionnaire destiné à recueillir les points de vue des patients, soumis à la Haute Autorité de Santé (HAS). (32) Ce questionnaire a centralisé les témoignages directs de patientes, incluant des aspects de qualité de vie, des effets secondaires et de l'impact global du traitement. Ces données ont été consolidées pour fournir une synthèse représentative des expériences vécues, garantissant une compréhension approfondie des impacts du traitement. En soumettant ces données à la HAS, le Collectif a pu participer aux discussions sur l'accès précoce à KEYTRUDA, apportant une perspective terrain et soulignant l'importance de ce médicament pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif. Leur intervention a permis de mettre en lumière les besoins non satisfaits par les traitements actuels, démontrer l'urgence de l'accès précoce en argumentant que chaque semaine de retard représente une perte de chance pour les patientes, et humaniser les données cliniques en illustrant l'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des patientes traitées par KEYTRUDA. En 2021, les Triplettes Roses, en collaboration avec le Collectif, ont joué un rôle déterminant dans l'accès précoce à KEYTRUDA, soulignant que ce traitement, en association avec la chimiothérapie, augmente les chances de rémission et réduit les risques de rechutes précoces pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif non métastatique. Cette contribution a été cruciale pour la décision d'accès précoce, en apportant des preuves qualitatives et quantitatives de l'importance du traitement.

III.2.4. Attentes des industriels

Les attentes des industriels représentent un enjeu majeur pour les dispositifs d'accès précoce en oncologie. Ces attentes sont multiples et concernent principalement la rapidité d'accès au marché, la validation des données cliniques, et la réduction des risques financiers et de développement.

L'une des principales attentes des industriels est la rapidité avec laquelle les traitements innovants peuvent être mis à disposition des patients. Les accès précoces permettent d'accélérer l'introduction des médicaments sur le marché, souvent avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Cela est crucial dans la stratégie économique des industriels, car cela leur permet de générer des revenus plus tôt et de récupérer les investissements réalisés dans la recherche et le développement. Les données montrent que le délai médian d'évaluation des demandes d'accès précoce est de 99 jours, d'après notre étude.

Les industriels attendent également que les accès précoces fournissent une validation précoce des données cliniques. Le PUT-RD joue un rôle clé à cet égard, en permettant de recueillir des données en conditions réelles d'utilisation. Ces données sont essentielles pour confirmer l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments, et pour ajuster les stratégies de développement clinique. Le recueil de données permet aussi aux industriels de répondre plus rapidement aux exigences des régulateurs et de faciliter le processus d'approbation en droit commun.

Les attentes des industriels incluent également une collaboration étroite avec les autorités de régulation. Les rendez-vous pré-dépôt, fortement encouragés par la HAS et l'ANSM, permettent aux industriels de discuter de l'éligibilité de leurs demandes et de préparer des dossiers solides. Cette collaboration vise à anticiper les besoins en données cliniques et à assurer une conformité optimale aux exigences réglementaires. Près d'une centaine de

rendez-vous pré-dépôt ont été réalisés, facilitant ainsi le processus de soumission et d'évaluation des demandes d'accès précoce.

En outre, rendre disponible un accès précoce à des traitements innovants peut significativement influencer la perception. Lorsque des médicaments prometteurs sont rapidement mis à disposition des patients en besoin urgent, cela renforce la confiance du public dans le système de santé et les autorités de régulation. Les patients et leurs familles voient que des efforts concrets sont faits pour répondre rapidement à des besoins médicaux critiques, ce qui peut améliorer la représentation des laboratoires pharmaceutiques et des régulateurs. Une perception publique positive peut aussi stimuler l'acceptation et l'adoption des nouveaux traitements, facilitant leur intégration dans la pratique clinique courante et améliorant ainsi les résultats de santé à grande échelle.

III.2.5. Suivi et transition vers le droit commun

Le suivi des traitements et leur transition vers le droit commun sont des étapes incontournables pour garantir une intégration efficace et sécurisée des nouveaux médicaments dans la pratique clinique courante. En effet, d'après notre étude, 87% des médicaments ayant obtenu une AP ont ensuite été évalués dans le cadre du droit commun, soulignant l'importance des dispositifs d'accès précoce comme tremplin vers une intégration plus large et pérenne dans les pratiques cliniques.

Le suivi des traitements bénéficiant d'un accès précoce est indispensable pour recueillir des données en conditions réelles d'utilisation, permettant ainsi de confirmer l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments dans des situations cliniques variées et souvent plus complexes que celles des essais cliniques.

La transition des médicaments sous accès précoce vers le droit commun nécessite une évaluation rigoureuse des données collectées. Les médicaments autorisés en accès précoce sont souvent disponibles bien avant leur inscription sur les listes de remboursement, avec une avance moyenne de 6 mois, permettant de recueillir des données supplémentaires pour l'évaluation finale par la HAS et l'ANSM. En outre, les procédures administratives et réglementaires représentent un défi important pour les accès précoces.

Pour optimiser et simplifier ces processus, la HAS et l'ANSM ont mis en place diverses initiatives, notamment l'utilisation de plateformes numériques et la création d'une cellule de coordination des données en vie réelle, visant à réduire les obstacles administratifs et à faciliter la conformité des industriels aux exigences réglementaires.

Par ailleurs, la qualité des données collectées durant l'accès précoce est primordiale pour assurer une transition réussie vers le droit commun. Ces données doivent être complètes, fiables et recueillies selon des protocoles rigoureux pour permettre une évaluation précise de l'efficacité et de la sécurité des médicaments.

Ainsi, la HAS insiste sur l'importance d'un plan de développement clinique solide, apte à fournir des données robustes pour lever les incertitudes concernant l'intérêt thérapeutique des produits concernés. Cette rigueur est cruciale pour garantir que seuls les traitements présentant un véritable bénéfice pour les patients bénéficient d'un accès précoce. Le suivi des traitements sous accès précoce, ainsi que leur transition vers le droit commun, exigent une collecte rigoureuse et systématique des données cliniques, permettant une évaluation minutieuse par les autorités de régulation. La HAS procède à des analyses approfondies et

exige des preuves solides à chaque étape, ce qui démontre son engagement envers la sécurité et l'efficacité des médicaments proposés.

Assurer une transition fluide et sécurisée vers le droit commun est essentiel pour confirmer la valeur thérapeutique des médicaments innovants et garantir aux patients des traitements sûrs et efficaces à long terme. La HAS met en œuvre des procédures administratives strictes et s'efforce d'améliorer continuellement ces processus pour répondre aux standards les plus élevés de qualité et de sécurité.

Des différences notables entre les niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) revendiqués par les industriels et ceux obtenus pour les accès précoces soulignent l'exigence de la HAS en matière d'évaluation de l'innovation thérapeutique. Ces divergences entraînent souvent des demandes d'audition, car le niveau d'ASMR impacte directement les conditions de prix des médicaments. En oncologie, où les traitements sont souvent onéreux, un ASMR de niveau V peut empêcher l'inscription du médicament sur la liste en sus, limitant ainsi l'accès des patients à ces thérapies. La HAS veille à ce que les médicaments répondent aux critères les plus stricts avant de leur accorder un accès plus large, garantissant ainsi que les patients bénéficient de traitements de la plus haute qualité, tout en maîtrisant les coûts pour le système de santé.

III.2.6. Consentement éclairé

L'accès précoce aux médicaments en oncologie présente un enjeu majeur lié au consentement des patients.

Dans ce cadre, il est impératif que les patients soient pleinement informés des risques et des bénéfices potentiels des traitements proposés. Le consentement éclairé est donc une exigence fondamentale pour garantir que les patients comprennent les implications de l'utilisation d'un médicament encore en phase d'évaluation clinique.

Les documents de la HAS et les protocoles d'accès précoce soulignent l'importance d'une information transparente et complète, permettant aux patients de prendre des décisions éclairées concernant leur traitement. Les patients doivent être informés des incertitudes cliniques entourant le traitement, notamment les données limitées sur l'efficacité et la sécurité à long terme. Cette transparence est essentielle pour respecter l'autonomie des patients et renforcer leur confiance dans le système de santé.

Le consentement éclairé joue un rôle clé dans la collecte de données en conditions réelles d'utilisation, car les patients doivent accepter de participer aux PUT-RD. Cette participation est essentielle pour générer des preuves supplémentaires sur la tolérance et l'efficacité des médicaments, contribuant ainsi à une évaluation plus complète lors de leur transition vers le droit commun.

En outre, le consentement des patients revêt une dimension éthique et légale, car il assure que les traitements sont administrés dans le respect des droits des patients.

En facilitant une compréhension approfondie des traitements et des alternatives disponibles, les accès précoces veillent à ce que les patients ne soient pas exploités dans des situations de désespoir thérapeutique. Cela permet de maintenir un équilibre entre l'innovation médicale et la protection des patients, assurant une intégration éthique des nouvelles thérapies dans la pratique clinique. Pour ce faire, il est important que les informations fournies soient compréhensibles et accessibles à tous les patients, quel que soit leur niveau d'éducation ou de connaissance médicale.

III.2.7. Conformité réglementaire

L'accès précoce aux médicaments en oncologie présente un autre enjeu lié à la conformité réglementaire. L'un des principaux enjeux des accès précoces est la nécessité d'une évaluation rigoureuse et transparente pour garantir la sécurité et l'efficacité des traitements.

Pour permettre que ces médicaments innovants soient accessibles aux patients tout en respectant les normes de sécurité et d'efficacité, il est impératif de suivre des protocoles stricts. Selon la doctrine de la HAS et les directives législatives, chaque demande d'accès précoce doit répondre à des critères d'éligibilité précis, incluant l'absence de traitement approprié, l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement et une présomption raisonnable d'efficacité et de sécurité basée sur des données cliniques disponibles. D'après l'étude présentée précédemment, les décisions de la CT montrent que 74,6% des demandes évaluées ont reçu un avis favorable, et que 25,4% ont été rejetées. Cette rigueur dans l'évaluation est essentielle pour maintenir la confiance des patients et des professionnels de santé dans ces dispositifs. Ensuite, l'ANSM et la HAS doivent analyser des données cliniques souvent limitées et préliminaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments. Cette tâche est compliquée par le fait que ces données proviennent généralement d'essais cliniques en cours, ce qui nécessite une interprétation prudente et souvent des compléments d'information. La nécessité de recueillir et d'analyser des données en conditions réelles d'utilisation via le PUT-RD ajoute une complexité supplémentaire. Les laboratoires doivent non seulement fournir ces données, mais aussi garantir leur qualité et leur exhaustivité, ce qui n'est pas toujours facile à assurer.

Les laboratoires doivent déclarer la conformité de la collecte de données au référentiel CNIL, garantissant ainsi le respect des normes de protection des données. Ces mesures garantissent que les données sont recueillies de manière éthique et sécurisée, permettant une évaluation continue du médicament et facilitant sa transition vers le droit commun.

La transition des médicaments sous accès précoce vers le droit commun nécessite également une évaluation rigoureuse des données collectées, soulignant l'importance de la qualité et de l'exhaustivité de ces données pour une intégration réussie des nouveaux traitements dans la pratique clinique courante.

Par ailleurs, la transparence de l'évaluation est essentielle pour maintenir la confiance des patients, des professionnels de santé et du public dans le système de santé. L'ANSM et la HAS doivent communiquer de manière claire et accessible sur les raisons des décisions prises, que ce soit pour l'octroi ou le refus d'un accès précoce. Cette transparence implique une documentation exhaustive et une communication efficace, ce qui peut être chronophage et nécessiter des ressources importantes.

Enfin, la transition des médicaments sous accès précoce vers le droit commun représente un défi supplémentaire. L'évaluation continue des médicaments pour leur inscription sur les listes de remboursement nécessite une rigueur constante et une surveillance post-commercialisation pour s'assurer que les traitements restent efficaces et sûrs à long terme. La qualité et l'exhaustivité des données collectées durant l'accès précoce sont déterminantes pour cette transition, nécessitant une collaboration étroite entre les laboratoires et les autorités de régulation.

III.2.8. Sensibilisation des professionnels de santé

La sensibilisation des professionnels de santé aux accès précoces constitue un enjeu majeur pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, les professionnels de santé jouent un rôle clé dans l'identification des patients éligibles aux traitements en accès précoce. Pour ce faire, ils doivent être bien informés des critères d'éligibilité spécifiques. Une compréhension approfondie de ces critères permet de garantir que les patients pour lesquels il est urgent d'agir et les plus en besoin accèdent rapidement aux traitements innovants.

Ensuite, la capacité des professionnels de santé à expliquer les avantages et les risques des traitements en accès précoce aux patients est impératif. Les patients doivent être pleinement informés pour pouvoir donner un consentement éclairé. Cela inclut une explication claire des données cliniques disponibles, des incertitudes entourant l'efficacité et la sécurité à long terme, ainsi que des protocoles de suivi. Une sensibilisation adéquate des professionnels de santé contribue donc à une meilleure communication avec les patients et à une décision thérapeutique partagée et éclairée.

Par ailleurs, les professionnels de santé sont essentiels dans le recueil et la transmission des données cliniques en conditions réelles d'utilisation via PUT-RD. La qualité et l'exhaustivité des données collectées dépendent en grande partie de leur engagement et de leur compréhension des exigences réglementaires et méthodologiques. Une sensibilisation efficace garantit que les données recueillies sont fiables et complètes, ce qui conditionne l'évaluation continue des médicaments et leur transition vers le droit commun.

A cela s'ajoute la sensibilisation des professionnels de santé aux enjeux de la conformité réglementaire, incluant le respect des normes de protection des données selon le référentiel CNIL. Ils doivent être conscients des obligations légales et éthiques liées à la collecte et à la gestion des données des patients pour éviter toute infraction ou violation des droits des patients. Une bonne compréhension de ces aspects réglementaires aide à maintenir la confiance des patients dans le système de santé et à garantir une utilisation éthique et sécurisée des données.

Enfin, la sensibilisation des professionnels de santé aux mécanismes des accès précoces et à leur importance pour l'innovation thérapeutique contribue à renforcer leur engagement dans ces programmes. Une meilleure compréhension des bénéfices potentiels des nouveaux traitements pour les patients et de l'impact positif sur l'avancement des soins en oncologie peut motiver les professionnels de santé à soutenir activement ces dispositifs.

Conclusion

Chaque année, en France, environ 433 136 nouveaux (6)6) de cancers sont diagnostiqués, une tendance en augmentation en raison du vieillissement de la population et des avancées dans les méthodes de diagnostic. Le délai moyen pour qu'un nouveau traitement passe de l'obtention de son AMM à sa prise en charge par la solidarité nationale est de 508 jours, ce qui peut être particulièrement long pour les patients en besoin urgent de nouvelles thérapies.

Parmi ces patients, une proportion significative se retrouve en échec thérapeutique, ne répondant pas aux traitements conventionnels et nécessitant des options thérapeutiques alternatives et innovantes.

Auparavant, le dispositif de l'ATU permettait uniquement d'accorder une autorisation temporaire pour les premières inscriptions de médicaments, et non pour les extensions d'indication. Dans ce contexte, l'accès précoce aux médicaments, instauré par la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments en 2021, représente un outil stratégique essentiel. Il permet une introduction rapide des traitements innovants, offrant ainsi de nouvelles alternatives thérapeutiques aux patients pour lesquels les options conventionnelles sont inefficaces ou inexistantes. Cette dynamique joue un rôle fondamental dans l'accélération de l'innovation thérapeutique et l'amélioration de la prise en charge des patients.

Les résultats de l'étude présentée dans cette thèse montrent que la HAS a accordé un avis favorable dans trois quart des cas des demandes d'accès précoce, démontrant l'efficacité de ce dispositif pour répondre à des besoins médicaux urgents. En oncologie, plus d'un tiers des accès précoces sont octroyés dans un contexte de besoin médical partiellement couvert et 13% dans un contexte de besoin médical non couvert, soulignant l'importance de ces traitements pour des situations cliniques où les options thérapeutiques sont limitées.

Il est également notable que les dossiers d'accès précoce incluent des études précoces (phase I, phase I/II ou phase II) dans 3 cas sur 10. Bien que la doctrine de la HAS préconise l'utilisation d'essais contrôlés randomisés pour démontrer le bénéfice des traitements, un quart des dossiers ne comportaient pas de bras comparateur, posant ainsi des défis pour l'évaluation de l'efficacité relative.

Lors de l'évaluation en droit commun des spécialités disposant d'un accès précoce, les revendications des industriels en termes de niveau d'ASMR sont souvent élevées. Par ailleurs, 19% des accès précoces évalués en droit commun ont obtenu un ASMR V. En oncologie, où les traitements sont souvent onéreux, l'obtention d'un ASMR de niveau V sans présenter de comparateur empêche le produit d'être inscrit sur la liste en sus et donc d'être remboursé. Cela peut alors avoir un impact sur le nombre de prescriptions, car il risque d'être moins prescrit.

L'accès précoce en oncologie se révèle également être une stratégie efficace pour réduire significativement le temps d'attente des patients éligibles à un traitement. En moyenne, grâce à ce dispositif, les traitements deviennent disponibles en seulement 99 jours après la soumission de la demande, une fois validée par la HAS. De surcroît, ce dispositif permet un accès anticipé de 204 jours aux médicaments, assurant leur prise en charge avant leur inscription officielle sur les listes de remboursement, comparé aux 508 jours nécessaires selon le processus conventionnel. Cette réduction significative des délais bénéficie directement aux patients en améliorant leur accès aux thérapies nécessaires plus rapidement, ce qui peut être vital dans la prise en charge des cancers.

Pour conclure, cette thèse souligne l'importance des accès précoces pour introduire rapidement des traitements innovants dans le parcours de soins, tout en mettant en lumière les défis liés à l'évaluation continue et à l'intégration durable de ces médicaments dans le système de santé. L'équilibre entre accélérer l'accès aux innovations thérapeutiques et maintenir une rigueur scientifique et éthique dans l'évaluation des traitements reste un défi constant. La collaboration étroite entre les autorités de régulation, les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé est indispensable pour garantir la sécurité, l'efficacité et l'accessibilité des nouvelles thérapies innovantes. Le dispositif d'accès précoce aux médicaments innovants en oncologie représente un atout majeur pour la France, renforçant son attractivité et offrant aux patients un accès privilégié à l'innovation thérapeutique.

En complément, et pour illustrer cette thèse, une étude comparative des délais d'accès aux médicaments innovants en Europe a été menée par l'Assurance Maladie et la HAS. (31) Elle englobe la France, l'Allemagne, l'Angleterre, l'Espagne et l'Italie. Cette étude a examiné cinquante médicaments, dont 17 en oncologie. L'Espagne se distingue avec 45 produits approuvés via des accès dérogatoires nominatifs, suivie de près par la France avec 42 produits. En revanche, l'Allemagne n'a utilisé aucun de ces dispositifs, contre 21 en Italie et 8 en Angleterre. Ces résultats réfutent certaines idées reçues sur les lenteurs d'accès à l'innovation en France. Sur les 50 médicaments étudiés, 32 ont bénéficié d'un accès précoce dit "populationnel", permettant leur mise à disposition 71 jours en moyenne avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cela représente un accès anticipé quatre fois plus rapide par rapport à la procédure habituelle. En comparaison, l'accès précoce est de 176 jours en Angleterre, 178 jours en Espagne et 196 jours en Italie. Le dispositif français montre ainsi une capacité remarquable à réduire les délais, notamment pour les médicaments innovants (ASMR II ou III).

Références bibliographiques

1. calameo.com [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité - 1ère édition, juin 2023. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00204928472f154be2575?page=9>
2. Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif. 2023;
3. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
4. Liste des types de cancers | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/liste>
5. Types et stades des cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
6. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 15 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
7. Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
8. Cancer : les traitements et les soins de support | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 15 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-les-traitements-et-les-soins-de-support>
9. Inserm [Internet]. [cité 15 juin 2024]. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
10. Les soins de support tout au long du parcours de soins - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 15 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Soins-de-support-dans-le-parcours-de-soins>
11. ANSM [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
12. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Comprendre l'évaluation des médicaments. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments
13. doctrine_ct.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf#page=32
14. Anne-Line CP. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. 2021;
15. A D, A D. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juin 2024]. Présentation du Comité économique des produits de santé - CEPS. 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>
16. Remboursement des médicaments [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760>
17. VIDAL [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d'utilisation (atu) - archives. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-archives-id14188.html>
18. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juin 2024].

- Recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/recommandation-temporaire-d-utilisation-rtu>
19. Qu'est-ce que la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) ? | economie.gouv.fr [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/entreprises-particuliers/quest-que-loi-financement-securite-sociale-lfss#>
20. Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2022;
21. acces_precoces_-_infographie_de_la_reforme.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_infographie_de_la_reforme.pdf
22. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
23. Décret n° 2022-164 du 11 février 2022 relatif aux cadres de prescription compassionnelle et modifiant les dispositions du code de la santé publique relatives aux autorisations d'accès précoce et compassionnel - Légifrance [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045159528>
24. DGOS ;DGS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 16 juin 2024]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
25. acces_precoces_-_support_webinaire.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/acces_precoces_-_support_webinaire.pdf
26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Accès précoce à un médicament. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament
27. Judith F. Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. 2021;
28. ANSM [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire?order=ASC&orderIndex=0>
29. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 juin 2024]. HAS - Professionnels. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
30. Les différentes phases des essais cliniques | Ligue contre le cancer [Internet]. 2016 [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/articles/les-differentes-phases-des-essais-cliniques>
31. Médicament: la proportion d'accès précoces refusés augmente avec les années [Internet]. [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=412222>
32. Guerrier M. Accès précoce aux médicaments. 2021;
33. Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Accès précoce aux médicaments innovants : la France se distingue sur les délais et le remboursement. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actu-medicale/medicament/acces-precoce-aux-medicaments-innovants-la-france-se-distigue-sur-les-delaies-et-le-remboursement>

Annexes

Annexe 1. Bases de données – AP en cours	79
Annexe 2. Base de données – Demande d’AP ayant reçu un avis défavorable	83

Annexe 1. Bases de données – AP en cours

Principes	Molécule	AP	Indication	Laboratoire	Médicament déjà remboursé dans une autre indication	Date de la demande d'AAP	Date d'octroi par le collège de la HAS	Renouvellement	Statut AMM	Date octroi AMM	Date évaluation du dossier de droit commun
PLUVICTO	[177 Lu]LuPSMA-617	pré-AMM	Cancer de la prostate	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	non	28/03/2022	13/07/2022	13/07/2023	AMM octroyée	09/12/2022	19/04/2023
ABECWA	Idacabtagene viciéucel	post-AMM	Myélome multiple	BMS	non	06/09/2021	02/12/2021	09/02/2023	AMM octroyée	18/08/2021	21/06/2023
BREVANZI	Lisocabtagene maraleucel	pré-AMM	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	BMS	non	11/04/2022	08/09/2022	07/09/2023	AMM octroyée	28/04/2023	20/09/2023
		post-AMM	Lymphome folliculaire de grade 3B		non	06/06/2023	07/09/2023				
DABRAFENIB NOVARTIS- TRAMETINIB NOVARTIS	Dabrafenib/Trametinib	pré-AMM	Gliome (pédiatrie)	Novartis	oui	27/03/2023	29/03/2023		Demande AMM déposée		
JEMPERLI	Dostarlimab	pré-AMM	Cancer de l'endomètre	GSK	non	15/06/2023	27/09/2023		Demande AMM non déposée		
EBVALLO	Tabeclatleucel	post-AMM	Hémapathie maligne	Pierre Fabre	non	24/02/2023	01/06/2023		AMM octroyée	16/12/2022	07/06/2023
ELREXIO	Eranetamab	pré-AMM	Myélome multiple	Pfizer	non	03/10/2022	02/02/2023		AMM octroyée	07/12/2023	24/04/2024
PADCEV	Enfortumab vedotin	post-AMM	Carcinome urothélial	Astellas Pharma	non	28/04/2022	16/06/2022	08/12/2022	AMM octroyée	13/04/2022	07/12/2022
		pré-AMM	Cancer du sein HER2	DAIICHI SANKYO	oui	31/01/2022	19/05/2022	30/11/2023	AMM octroyée	11/07/2022	22/02/2023
		pré-AMM	Cancer de l'estomac		oui	11/04/2022	21/07/2022	17/05/2023	AMM octroyée	12/12/2022	24/05/2023
		pré-AMM	Cancer du sein HER2 faible		oui	22/07/2022	27/10/2022	20/07/2023	AMM octroyée	23/01/2023	24/05/2023
TEPKINLY	Epcoritamab	pré-AMM	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	Abbvie	non	07/04/2023	13/07/2023		AMM octroyée	22/09/2023	28/02/2024
COLLUWI	Glofitamab	post-AMM	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	Roche	non	28/04/2023	13/07/2023		AMM octroyée	07/07/2023	20/12/2023
IMFINZI	Durvalumab	pré-AMM	Cancer des voies biliaires	Astrazeneca	oui	18/05/2022	22/09/2022	12/10/2023	AMM octroyée	16/12/2022	21/06/2023
		post-AMM	Carcinome hépatocellulaire		oui	10/11/2022	23/02/2023		AMM octroyée	30/01/2023	24/05/2023
TIBSOVO	Ivosidenib	pré-AMM	Cancer des voies biliaires	Servier	non	20/06/2022	15/12/2022	14/12/2023	AMM octroyée	04/05/2023	20/12/2023
		pré-AMM	Leucémie aigue myéloïde		non	16/12/2022	27/04/2023		AMM octroyée	04/05/2023	20/09/2023
KIMOZO	Ténosolomide	pré-AMM	Neuroblastome chez l'enfant	ORPHELIA PHARMA	non	14/10/2021	31/03/2022	15/06/2023			
KYMRIAH	Tisagenlecleucel	post-AMM	Lymphome folliculaire	Novartis	oui	25/03/2022	23/06/2022	06/07/2023	AMM octroyée	29/04/2022	07/12/2022

Principes	Molécule	AP	Indication	Laboratoire	Médicament déjà remboursé dans une autre indication	Date de la demande d'AAP	Date d'octroi par le collège de la HAS	Renouvellement	Statut AMM	Date octroi AMM	Date d'évaluation du dossier de droit commun
KEYRUDA	Pembrolizumab	post-AMM	Cancer de l'endomètre	MSD	oui	19/01/2022	17/03/2022	09/03/2023	AMM octroyée	15/11/2021	30/03/2022
		post-AMM	Cancer de l'oesophage		oui	22/12/2021	30/03/2022	02/02/2023	AMM octroyée	24/06/2021	14/02/2024
		post-AMM	Cancer du col de l'utérus		oui	25/04/2022	07/09/2022		AMM octroyée	24/03/2022	14/09/2022
		post-AMM	Mélanome		oui	22/12/2022	23/02/2022		AMM octroyée	22/06/2022	07/12/2022
		post-AMM	Carcinome à cellules rénales		oui	19/09/2023	30/11/2023		AMM octroyée	24/01/2023	28/02/2024
L'INPAREZA	Olaparib	pré-AMM	Cancer du sein	Astrazeneca	oui	10/11/2021	31/03/2022	30/03/2023	AMM octroyée	02/08/2022	18/01/2023
		post-AMM	Cancer de la prostate		oui	20/12/2022	30/03/2023		AMM octroyée	16/12/2022	05/04/2023
		post-AMM	Adénocarcinome gastrique		oui	30/11/2021	17/02/2022	23/02/2023	AMM octroyée	19/10/2021	23/03/2022
		post-AMM	Mésothéliome pleural malin non résecable		oui	29/07/2021	23/09/2021		AMM octroyée	01/06/2021	17/11/2021
		post-AMM	Cancer de l'oesophage		oui	15/10/2021	24/01/2022		AMM octroyée	28/07/2021	12/10/2022
OPDIVO	Nivolumab	post-AMM	Carcinome urothélial		oui	19/04/2022	13/07/2022		AMM octroyée	01/04/2022	12/10/2022
		post-AMM	Cancer bronchique (CBNPC)		oui	26/07/2023	07/09/2023		AMM octroyée	26/06/2023	18/10/2023
		post-AMM	Mésothéliome pleural malin non résecable		oui	29/07/2021	23/09/2021		AMM octroyée	01/06/2021	17/11/2021
		post-AMM	Tumeur stromale gastro-intestinale		non	18/11/2021	18/02/2022	16/02/2023	AMM octroyée	18/11/2021	09/03/2022
		post-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules		non	09/01/2022	28/04/2022	18/05/2023	AMM octroyée	09/10/2021	05/04/2023
TRODELVY	Sacituzumab govitecan	pré-AMM	Cancer du sein triple négatif	Gilead	non		02/09/2021	23/06/2022	AMM octroyée	22/11/2021	06/04/2022
		pré-AMM	Cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs		oui	11/11/2022	23/02/2023	20/07/2023	AMM octroyée	22/11/2021	20/12/2023
		post-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules		oui	22/12/2023	21/03/2024		AMM octroyée	11/02/2021	27/03/2024
		post-AMM	Cancer de la thyroïde		oui	10/02/2022	19/05/2022	17/05/2023	AMM octroyée	12/02/2021	24/04/2024
		pré-AMM	Mélanome uvéal non résecable ou métastatique		non	07/09/2021	27/01/2022	10/05/2023	AMM octroyée	01/04/2022	04/01/2023
TECARTUS	Brexucabtagene autoleucel	post-AMM	Leucémie aigue lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute	Gilead	oui	03/10/2022	05/01/2023	21/12/2023	AMM octroyée	02/09/2022	15/02/2023
		post-AMM	Myélome multiple		non	04/05/2022	08/09/2022	07/09/2023	AMM octroyée	23/08/2022	08/03/2023
		post-AMM	Carcinome hépato-cellulaire		non	10/11/2022	23/02/2023		AMM octroyée	20/02/2023	24/05/2023
		pré-AMM	Lymphome folliculaire		oui	14/12/2021	14/04/2022	06/04/2023	AMM octroyée	21/06/2022	18/01/2023
		pré-AMM	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)		oui	01/04/2022	13/07/2022	20/07/2023			
YESCARTA	Yesimab	post-AMM	Lymphome DLGCB-LHGCB		oui	21/12/2022	16/02/2023		AMM octroyée	14/10/2022	06/09/2023

Principe	Molécule	SMR	ASMR	JO	Mécanisme d'action	Besoin médical	Classe thérapeutique	CCP médicamenteux	CCP non médicamenteux	SMR revendiqué	ASMR revendiquée	Comparaison	Phase
P.LUVICTO	[17]Juliu-PSMA-617	Important	III	pas encore	Produit radiopharmaceutique thérapeutique	Partiellement couvert	Radiothérapie ciblée	oui	non	Important	III	Oui vs SoC	III
ABECMA	Idecabtagene vici-leucl	Important	IV	pas encore	Immunothérapie de type CAR-T anti-BCMA	Partiellement couvert	Thérapie à cellules CAR-T	oui	non	Important	III	Oui vs SoC	II
BREYANZI	Lisocabtagene marelleucl	Important	III	pas encore	Immunothérapie de type CAR-T ciblant le récepteur CD19	Partiellement couvert	Thérapie à cellules CAR-T	oui	oui	Important	III	Oui vs SoC	III
			III	pas encore				oui	oui	Important	III	Non	II
DABRAFENIB NOVARTIS-TRAMETINIB NOVARTIS	Dabrafenib/Tramet inib				Dabrafenib : inhibiteur des protéines kinases RAF Trametinib : un inhibiteur de protéine kinase ciblant MEK	Insuffisamment couvert	Thérapie ciblée	non	non			Oui vs SoC	II
JEMPERLI	Dostarlimab				Anticorps anti-PD-1	Partiellement couvert	Thérapie ciblée	oui	non			Oui vs placebo	III
EBVALLO	Tabelecleucel	Important	IV	pas encore	Immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques de l'EBV	Non couvert	Immunothérapie	non	non	Important	III	non	III
ELREXFO	Eltanetamab	Important	V	22/04/2024	Anticorps bispécifique qui cible le récepteur CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA)	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	non	Important	IV	non	II
PADCEV	Enfortumab vedotin	Important	IV	pas encore	Anticorps médicament ciblant la lectine-4	Insuffisamment couvert	Thérapie ciblée	oui	non	Important	III	Oui vs SoC	III
ENHERTU	Trastuzumab deruxetecan	Important	III	20/02/2024	Anti-HER2 conjugué à un agent cytotoxique	Partiellement couvert	Thérapie ciblée	oui	non	Important	II	Oui vs SoC	III
		Important	IV	27/02/2024		Insuffisamment couvert		oui	non	Important	IV	Oui vs SoC	II
		Important	III	19/02/2024		Partiellement couvert		oui	non	Important	II	Oui vs SoC	III
TEPKINLY	Epcoritamab	Important	V	pas encore	Anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20 / anti-CD3 humanisé.	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	oui	Important	V	non	I/II
COLUMVI	Glofitamab	Important	V	pas encore	Anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20 / anti-CD3 humanisé	Insuffisamment couvert	Immunothérapie	oui	oui	Important	IV	non	I/II
IMFINZI	Durvalumab	Important	IV	pas encore	Anticorps monoclonal entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa, anti PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	non	Important	IV	Oui vs placebo	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	Important	IV	Oui vs SoC	III
		Modéré	IV	pas encore	Antinéoplasique	Insuffisamment couvert	Thérapie ciblée	non	non	Important	V	Oui vs placebo	III
TIBSOVO	Ivosidenib	Important	III	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	Important	III	Oui vs placebo	III
KIMOZO	Témoxolomide	Important	V	12/09/2023	Agent alkylant	Partiellement couvert	Thérapie ciblée	oui	oui			non	I
KYMRIAH	Tisagenlecleucel				Thérapie immunocellulaire autologue	Partiellement couvert	Thérapie génique	oui	oui	Important	III	non	II

Principes	Molécule	SMR	ASMR	JO	Mécanisme d'action	Besoin médical	Classe thérapeutique	CCP médicamenteux	CCP non médicamenteux	SMR revendiqué	ASMR revendiquée	Comparaison	Phase
KEYTRUDA	Pembrolizumab	Important	III	27/06/2023	Antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	non	important	II	Oui vs SoC	III
		Important	III	27/06/2023		Partiellement couvert		oui	oui	important	II	Oui vs SoC	III
		Important	III	pas encore		Partiellement couvert		oui	oui	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	III	27/06/2023		Partiellement couvert		oui	non	important	II	Oui vs SoC	III
		Important	IV	27/06/2023		Non couvert		non	non	important	III	Oui vs placebo	III
LYNPARZA	Olaparib	Important	III	pas encore	Inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)	Non couvert	Thérapie ciblée	non	non	important	III	Oui vs placebo	III
		Important	III	pas encore		Insuffisamment couvert		oui	non	important	II	Oui vs placebo	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	IV	Oui vs SoC	III
		Important	III	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
OPDIVO	Nivolumab	Important	III	28/04/2023	Immunothérapie inhibiteur anti-PD-1	Partiellement couvert	Immunothérapie	non	non	important	III	Oui vs placebo	III
		Important	IV	09/02/2023		Non couvert		non	non	important	III	Oui vs placebo	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
YERVOY	Ipilimumab	Important	IV	pas encore	Anticorps monoclonal, Interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4)	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
QINLOCK	Riprétinib	Important	III	pas encore	Antinéoplasique	Non couvert	Thérapie ciblée	non	non	important	II	Oui vs placebo	III
		Faible	V	17/07/2023		Partiellement couvert		oui	non	Modéré	V	non	I/II
TRODELVY	Sacituzumab govitecan	Important	III	pas encore	Anticorps conjugué contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2	Partiellement couvert	Thérapie ciblée	non	non	important	II	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
RESEMO	Selpercatinib	Important	IV	pas encore	Inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase RET	Partiellement couvert	Thérapie ciblée	oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	non	I/II
KINMTRAK	Ténetafusp	Important	III	pas encore	Antinéoplasique	Non couvert	Immunothérapie	non	non	important	II	Oui vs SoC	III
		Important	IV	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	III	Oui vs SoC	III
TECARTUS	Brexucabtagene autoleucel	Important	V	pas encore	Immunothérapie anticancéreuse constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées ex vivo par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR)	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	oui	important	III	non	I/II
		Important	V	pas encore		Partiellement couvert		oui	non	important	IV	non	I/II
IMUDO	Trémélimumab	Important	IV	pas encore	Anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG2 anti CD80 et anti CD86	Partiellement couvert	Immunothérapie	oui	non	important	IV	Oui vs SoC	III
		Important	V	11/04/2024		Partiellement couvert		oui	oui	important	IV	non	II
YESCARTA	Axicabtagene ciloleucel	Important	III	11/04/2024	CAR-T anti-CD19	Partiellement couvert	Thérapie à cellules CAR-T	oui	oui	important	III	Oui vs SoC	III
		Important	III	11/04/2024		Partiellement couvert		oui	oui	important	III	le PUT-RO du cas précédent a été utilisé	

Annexe 2. Base de données – Demande d’AP ayant reçu un avis défavorable

Principes	Oncologie	AP	Indication	Laboratoire	Médicament déjà remboursé dans une indication	Date de la demande d'AAP	Date refus par le collège de la HAS	Raisons refus AAP		Date octroi AMM
								Traitement approprié existant	Traitement approprié existant	
Balversa (Erdafitinib)	oui	pré-AMM	Carcinome urothélial	Janssen	non	06/11/2023	04/04/2024	Non innovant	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	
Tabrecta (Capmatinib)	oui	post-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules	Novartis	non	15/03/2022	13/07/2022	Non innovant	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	20/06/2022
Scemblix (Asciminib)	oui	pré-AMM	Leucémie myéloïde chronique rechute/réfractaire/intolérant	Novartis	non	17/08/2022	19/01/2023	Non innovant		
Nexpovio (Selinexor)	oui	post-AMM	Myélome multiple	Pharma Blue	non	31/01/2023	06/04/2023	Traitement approprié existant	Non innovant	26/03/2021
Retsevmo (Selpercatinib)	oui	post-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules	Lilly	oui	17/03/2022	16/12/2021	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée		
Talzenna (Talzoparib)	oui	pré-AMM	Cancer de la prostate	Pfizer	oui	28/08/2023	30/11/2023	Traitement approprié existant	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	20/06/2019
Tedopi (Ose 21.01)	oui	pré-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules	Ose Immunotherapeutics	non			Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	Avis ANSM : efficacité et sécurité ne sont pas présuées	
Brukinsa (zanubrutinib)	oui	post-AMM	Leucémie myéloïde chronique	Bei Gene	oui	20/01/2023	11/05/2023	Traitement approprié existant		15/11/2022
		post-AMM	Lymphome de la zone marginale			06/03/2023	08/06/2023	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	Non innovant	28/10/2022
		pré-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules		Astrazeneca	10/11/2023	04/04/2024	Traitement approprié existant	Avis ANSM : efficacité et sécurité ne sont pas présuées	
Keytruda (Pembrolizumab)	oui	post-AMM	Cancer des voies biliaires	MSD	oui	21/12/2023	21/03/2024	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	Non innovant	11/12/2023
		pré-AMM	Cancer bronchique non à petites cellules		oui	22/12/2023	21/03/2024	Traitement approprié existant	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	
		pré-AMM	Mélanome		BMS	01/03/2023	06/07/2023	Traitement approprié existant	Non innovant	21/08/2023
Yervoy (Ipilimumab) + Opdivo (Nivolumab)	oui	post-AMM	Cancer colorectal métastatique	BMS	oui	06/08/2021	22/09/2022	Traitement approprié existant	Non innovant	
		pré-AMM	Leucémie aigue myéloïde	Pharma Blue	non	30/06/2023	12/10/2023	Traitement approprié existant	Mise en œuvre du traitement pouvant être différée	
Truqap (Capivasertib)	oui	pré-AMM	Cancer du sein	Astrazeneca	non	07/02/2024	30/05/2024	Traitement approprié existant	Non innovant	

Principes	Evaluation du dossier de droit commun	Nature de la demande	SMR	ASMR	JO	Besoin médical	Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	CCP médicament eux	CCP non médicament eux	ASMR revendiquée	Comparaison	Phase
Balversa (Erdafitinib)	non					Insuffisamment couvert	Inhibiteur de tyrosine kinase pan-FGFR	Thérapie ciblée	oui	non		Oui vs SoC	III
Tabrecta (Capmatinib)	oui 18/01/2023	Inscription	Insuffisant	/		Insuffisamment couvert	Inhibiteur de tyrosine kinase MET	Thérapie ciblée	oui	non		non	II
Scemblix (Asciminib)	non					Non couvert	Inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL	Thérapie ciblée	oui	oui		non	I
Nexopvio (Selinexor)	oui 19/04/2023	Inscription	Faible	V	Pas de publi au JO	Insuffisamment couvert	Inhibiteur covalent réversible sélectif de l'export nucléaire (SINE) qui bloque spécifiquement l'exportine 1 (XPO1).	Inhibiteur de l'exportation nucléaire	oui	non	V	non	IIb
Retsevmo (Selipercatinib)	non					Insuffisamment couvert	Thérapie ciblée inhibiteur de tyrosine kinase	Thérapie ciblée	oui	oui		non	I/II
Talzenna (Talzoparib)	oui 27/03/2024	Extension d'indication	Important	IV	Pas de publi au JO	Partiellement couvert	Inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP).	Thérapie ciblée	oui	non	IV	Oui vs placebo	III
Tedopi (Ose 2101)	non					Insuffisamment couvert	Immunothérapie	Immunothérapie				Oui vs SoC	III
Brukina (zanubrutinib)	oui 09/09/2023	Extension d'indication	Important	IV	JO : 08/01/2024	Partiellement couvert	Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK)	Thérapie ciblée	oui	oui	IV	Oui vs SoC	III
	oui 19/07/2023	Extension d'indication	Important	V	JO : 08/01/2024	Insuffisamment couvert			oui	oui	IV	non	II
Imfinzi (Durvalumab)	non					Partiellement couvert	Anticorps monoclonal anti-PD1	Immunothérapie				Oui vs placebo	III
Keytruda (Pembrolizumab)	oui 27/03/2024	Extension d'indication	Important	IV	Pas de publi au JO	Partiellement couvert	Anticorps monoclonal anti-PD1	Immunothérapie	oui	oui	III	Oui vs SoC	III
	non					Partiellement couvert	Anticorps monoclonal anti-PD1	Immunothérapie	oui	non		Oui vs placebo	III
Opdivo (Nivolumab)	oui 20/12/2023	Extension d'indication	Important	IV	Pas de publi au JO	Partiellement couvert	Anticorps monoclonal anti-PD1	Immunothérapie	oui	non	III	Oui vs placebo	III
Yervoy (Ipilimumab) + Opdivo (Nivolumab)	non					Partiellement couvert	Association : Anticorps monoclonal anti-CTLA4 + Anticorps monoclonal anti-PD-1	Immunothérapie	oui	non		non	II
Rezilidhia (Oltasidenib)	non					Partiellement couvert	Inhibiteurs de mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1	Thérapie ciblée	oui	oui		non	I/II
Truqap (Capivasertib)	non					Partiellement couvert	Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (AKT)	Thérapie ciblée	oui	non		Oui vs placebo	III

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Impacts et enjeux des accès précoces en oncologie en France

Les patients atteints de cancer sont souvent confrontés à des traitements lourds et à des échecs thérapeutiques, soulignant la nécessité cruciale de nouvelles thérapies. Le processus d'accès aux nouveaux traitements en oncologie est long et rigoureux, prenant en moyenne 508 jours, ce qui retarde l'accès à des médicaments potentiellement bénéfiques. La réforme de 2021, initiée par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale, a permis de créer un dispositif d'accès précoce, simplifiant les procédures et accélérant l'accès aux médicaments innovants pour les patients en impasse thérapeutique. Cette réforme est particulièrement stratégique en oncologie, où un accès précoce sur deux concerne cette spécialité, réduisant ainsi significativement le temps d'attente des patients. La thèse explore également le rôle crucial de la Commission de la Transparence de la HAS et de l'ANSM dans l'évaluation des demandes d'accès précoce, tout en abordant les défis liés à la rigueur scientifique et éthique. La collaboration entre les autorités de régulation, les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé est essentielle pour garantir la sécurité, l'efficacité et l'accessibilité des nouvelles thérapies, intégrant de manière durable ces dispositifs dans le système d'évaluation des soins de santé.

Mots-clés : oncologie, dispositif d'accès précoce, traitements innovants, échecs thérapeutiques, évaluation des médicaments, réforme de 2021, sécurité et efficacité.

Impacts and Challenges of Early Access to Oncology Treatments in France

Cancer patients are often faced with heavy treatments and therapeutic failures, highlighting the crucial need for new therapies. The process of accessing new treatments in oncology is long and rigorous, taking an average of 508 days, which delays access to potentially beneficial medications. The 2021 reform, initiated by the Social Security Financing Act, created an early access system, simplifying procedures and accelerating access to innovative drugs for patients in therapeutic impasse. This reform is particularly strategic in oncology, where one in two early access approvals concerns this specialty, significantly reducing patient waiting times. The thesis also explores the crucial role of the Transparency Commission of HAS and ANSM in evaluating early access requests, while addressing the challenges related to scientific and ethical rigor. The collaboration among regulatory authorities, pharmaceutical companies, and healthcare professionals is essential to ensure the safety, efficacy, and accessibility of new therapies, sustainably integrating these systems into the healthcare evaluation framework.

Keywords: oncology, early access system, innovative treatments, therapeutic failures, drug evaluation, 2021 reform, safety and efficacy.

