

## QUELS MÉCANISMES INCITATIFS POUR FAVORISER L'ACCÈS PRÉCOCE DES PATIENTS AUX TRAITEMENTS ?

Actes de la 25<sup>e</sup> Conférence thématique du 27 septembre 2023

### SOMMAIRE

#### TABLE RONDE 1

Genèse et bilan des dispositifs d'accès précoce aux médicaments en France

■ Sandrine Baffert.....	4
■ Sophie Kelley.....	4
■ Jean-Yves Blay.....	6
■ Albane Degrossat-Théas.....	8
■ Christophe Duguet.....	10
■ Questions/réponses Modératrice : Sandrine Baffert.....	12

#### TABLE RONDE 2

Perspectives : pistes d'amélioration et expériences étrangères

■ Pierre Lévy.....	16
■ Valérie Paris.....	16
■ Éric Baseilhac.....	18
■ Diane Cosset.....	19
■ Joëlle Asmar.....	21
■ Questions/réponses Modérateur : Pierre Lévy.....	22

### LE MOT DE LA PRÉSIDENTE

#### Faut-il réformer les ALD ?

Après avoir annoncé un plan d'économies de 10 milliards d'euros dans la sphère de l'État en 2024, Frédéric Valletoux, ministre délégué à la Santé, lors de la séance de questions au Gouvernement qui s'est déroulée mardi 27 février a pointé que « Les ALD concernent 20 % de nos concitoyens, c'est-à-dire 13 millions de Français » et « cela représente les deux tiers des remboursements par l'Assurance maladie ». « Il n'est donc pas illogique, comme cela a été fait régulièrement, d'interroger (...) la pertinence de ces dispositifs ».

Fin 2022, 12 344 220 patients étaient exonérés du ticket modérateur pour les soins relatifs à au moins une affection de longue durée. 3 293 020 l'étaient au titre d'un diabète de type 1 ou 2, 2 386 370

au titre d'une tumeur maligne, 1 526 110 pour des affections psychiatriques de longue durée, 1 415 300 pour des maladies coronaires, et 1 383 510 pour de l'insuffisance cardiaque. Ces patients souffrent sans aucun doute de maladies longues qui nécessitent un suivi régulier et coûteux. Il est donc parfaitement légitime que leurs soins représentent une grande partie des dépenses de santé prises en charge par l'Assurance Maladie. Et c'est même bien le sens premier de l'Assurance maladie publique que de protéger les individus des conséquences financières des problèmes de santé qu'ils ne pourraient pas assumer personnellement et de garantir leurs accès aux soins les plus coûteux.

(Suite page suivante)

### ÉDITORIAL

La question de l'accès rapide aux innovations thérapeutiques fait débat. D'une part, les prescripteurs, les industriels et les associations de patients sont généralement en faveur d'un accès précoce aux innovations, sans nécessairement attendre l'approbation réglementaire. D'autre part, les autorités de santé et les financeurs souhaitent réguler l'exposition des patients à des traitements dont la balance bénéfice-risque n'a pas systématiquement été évaluée, sans pour autant priver ces derniers d'un espoir thérapeutique.

La France a été pionnière dans la mise en place d'un système dérogatoire d'accès et de prise en charge, avec la mise en place en 1994 du dispositif des Autorisations temporaires d'utilisation

(ATU) pour des médicaments en cours d'évaluation, destinés aux malades atteints de pathologies graves en situation d'impasse thérapeutique. En 2021, le système d'accès précoce a été revu en profondeur afin de simplifier et harmoniser les procédures, de garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients, et d'être attractif pour les industriels tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif. Outre la finalité d'un accès plus rapide à des traitements prometteurs, ces dispositifs peuvent être vus comme des incitations de politique industrielle du médicament pour le développement de traitements dans des maladies rares et graves, dans un environnement d'incertitude.

(Suite page 3)

## Le mot de la présidente (suite)

Réduire le nombre d'ALD, limiter les conditions pour être reconnu en ALD, ou limiter le panier de soins pris en charge dans le cadre de l'ALD, risquerait nécessairement d'augmenter les inégalités d'accès aux soins. En effet, les personnes en ALD sont parfois non couvertes par une complémentaire santé, en particulier lorsqu'elles sont modestes. Pourquoi payer 10 % d'un revenu très modeste lorsqu'on ne paye pas lorsque l'on va chez le médecin généraliste ou à l'hôpital ? Notamment pour une couverture complémentaire de mauvaise qualité qui ne prendra pas en charge les dépassements d'honoraires auxquels les patients chroniques sont largement exposés ?

Une réforme de ce type risquerait en outre d'augmenter le fardeau financier lié à la maladie pour l'ensemble de la population. Limiter le périmètre des ALD conduirait à augmenter le risque finan-

cier auquel sont exposés non seulement les malades chroniques, mais également leurs assureurs complémentaires. L'ALD joue en effet le rôle de réassureur pour les assurances complémentaires, qui n'ont donc aujourd'hui aucune incitation à sélectionner des patients non chroniques. Limiter le périmètre des ALD pourrait les conduire à chercher à exclure les patients les plus risqués, et a minima à augmenter les primes d'assurance complémentaire pour compenser la prise en charge des tickets modérateurs qui ne seraient plus pris en charge par l'Assurance maladie. Évidemment, cette augmentation touchera en premier les personnes en dehors de l'emploi et les personnes âgées de plus de 65 ans, qui ont le plus de risque d'être touchées par les affections prises aujourd'hui en charge en ALD. Ce type de réforme risquerait d'augmenter les différences de couverture complémentaire entre les personnes en emploi,

aujourd'hui largement protégées par la couverture collective de meilleure qualité et subventionnée par leurs employeurs, et les personnes hors de l'emploi, qui sont aujourd'hui seules sur le marché de la complémentaire individuelle. Et cette augmentation des primes sur le marché de la complémentaire individuelle pourrait augmenter les renoncements à la couverture complémentaire et aux soins.

Plutôt que de réduire la prise en charge des personnes en ALD, et donc de réduire leur accès aux soins ou d'augmenter le fardeau financier lié à leurs maladies, la question est plutôt de réfléchir à la pertinence des soins qui leur sont prescrits et à leur efficacité. Une autre piste pourrait se trouver dans la négociation des prix des traitements innovants. ■

**Florence Jusot**

Présidente du Collège  
des économistes de la santé

### Collège des économistes de la santé

CESP – Équipe 1 – Hôpital Paul Brousse Bâtiment 15/16  
16, avenue Paul Vaillant Couturier – 94807 Villejuif cedex

E-mail : [ces@ces-asso.org](mailto:ces@ces-asso.org) Site internet : [www.ces-asso.org](http://www.ces-asso.org)

**Directrice de rédaction :** Julia Bonastre,  
assistée de Sandrine Baffert et Pierre Lévy - **Secrétariat de rédaction :** Géraldine Ragaru

**IRSES** Conception maquette : Franck-Séverin Clérembault (Irdes), Anne Evans (Irdes)

Mise en pages : Damien Le Torrec (Irdes) - ISSN : 2266-7857

### Comité scientifique d'organisation :

Sandrine Baffert, Julia Bonastre, Pierre Lévy, Frédérique Maurel, Fabienne Midy, Christian Pashootan, Späth Hans-Martin et Anne-Lise Vataire

Tous droits réservés. Les reproductions des textes, graphiques ou tableaux sont soumises à autorisation écrite et préalable du Collège des économistes de la santé.

## ÉDITORIAL, suite...

L'accès au marché de médicaments pour lesquels la valeur est présumée soulève des questions relatives à la détermination du prix provisoire (indemnité) et aux données à recueillir pendant cette phase d'accès précoce. Elle pose également des questions quant à l'évolution de cet accès précoce vers un accès de droit commun avec l'évaluation de la technologie de santé par la HAS et le passage d'un prix librement fixé par l'industriel à un prix négocié.

Cette 25<sup>e</sup> Conférence thématique du Collège des Economistes de la Santé a eu pour but d'interroger, par le prisme des mécanismes incitatifs, les dispositifs d'accès précoce aux médicaments. Pour cela, la conférence a été construite autour de deux tables rondes permettant de croiser les points de vue des acteurs et de proposer des axes d'amélioration aux vues des expériences à l'étranger.

La première Table ronde a permis de faire le point sur la genèse des dispositifs d'accès précoce aux médicaments en France et d'en faire le bilan, tant du point de vue de la HAS que de celui des professionnels de santé, des médecins et pharmaciens hospitaliers, mais aussi

celui du représentant d'une association de patients. La seconde Table ronde a eu pour objet de tracer quelques perspectives pour aller au-delà de la situation courante telle qu'elle a pu être caractérisée au cours de la Table ronde précédente. Le recours à des comparaisons internationales a présenté le double intérêt de rechercher des pistes d'amélioration sur la base d'expériences étrangères, mais aussi de se demander s'il ne fallait pas reconnaître les vertus du mécanisme d'accès précoce et prendre la mesure de l'avantage de ce qui se fait en France par rapport à ce qui se passe à l'étranger.

Vous retrouverez le contenu des interventions des différents orateurs ainsi que les débats qui ont suivi dans ce numéro de la Lettre du Collège. ■

**Sandrine Baffert,**  
Directrice du pôle Économie de la santé de Cemka

**Pierre Lévy,**  
LEDa[LEGOS], Université Paris-Dauphine, PSL Research University

**Cette Conférence thématique du Collège a été organisée  
à l'Université Paris-Dauphine, le 27 septembre 2023  
en partenariat avec le laboratoire Sanofi.  
Elle s'est tenue en présentiel et en visio-conférence.**

**sanofi**

## TABLE RONDE 1

### Genèse et bilan des dispositifs d'accès précoce aux médicaments en France

## INTRODUCTION

**Sandrine Baffert**

*Directrice du pôle Économie de la santé de Cemka*

Nous allons commencer cette conférence par une première Table ronde qui porte sur le bilan et la genèse des dispositifs d'accès précoce aux médicaments en France. Nous discuterons du vécu de cette réforme, de l'évolution et de la clarification du système précédent avec un intervenant de la Haute Autorité de Santé. Nous verrons l'expérience et le vécu du point de vue d'un médecin, d'un directeur de centre, ainsi que l'impact de ces fameux délais. Il y a eu des accès précoces, mais parfois aussi des retraits, et peut-être que ce n'est pas si évident

dans la continuité de traitement. Nous aurons le point de vue d'une pharmacienne hospitalière, celui de l'AGEPS (la centrale d'achat et d'évaluation des médicaments à l'AP-HP), donc près de 40 hôpitaux différents. Et nous terminerons par le vécu et un point de vue patient, association de patients, peut-être y-a-t-il des inégalités géographiques. Nous débordons un peu sur l'accès compassionnel, et nous parlerons également registre maladie, registre indication. ■

## BILAN À DEUX ANS DE L'ACCÈS PRÉCOCE

**Sophie Kelley**

*Haute Autorité de Santé (HAS),*

*Direction de l'Évaluation et de l'accès à l'Innovation*

**Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :**

<https://www.ces-asso.org/wp-content/uploads/2023/09/Diapo-Sophie-KELLEY.pdf>

Je vais vous présenter un bilan à deux ans de l'accès précoce. Cette réforme, commencée en juillet 2021, a un peu changé les acteurs en matière d'accès précoce. Auparavant, il y avait les ATU de cohorte, mais conjointement avec l'ANSM, la HAS décide de ces autorisations depuis juillet 2021. On dit souvent que les délais d'accès en France sont longs. Certes, il y a le délai de publication au Journal Officiel, le temps que l'industriel dépose son dossier en remboursement, l'évaluation de la HAS qui prend un peu plus que 90 jours, et les négociations de prix entre l'industriel et le CEPS. La publication au Journal Officiel clôture ensuite tout ce dispositif. Les études publiées pointent du doigt ces délais, mais elles ne parlent jamais de ce dispositif d'accès précoce très intéressant pour les patients français et très envié. Il permet une prise en charge très précocement dans des situations d'impasse thérapeutique. Quand on intègre ce dispositif, dans toutes les études qui parlent de délais, la France n'est pas si mal notée, et on peut être fier d'être dans ce pays. Il faut donc distinguer le délai d'accès au sens droit commun (publication au JO), et le délai d'accès effectif aux patients.

L'année dernière, lors d'un RETEX, le ministère a présenté aux différents acteurs les raisons de la réforme de 2021. L'idée est de conserver les forces du système tout en travaillant sur les points faibles. Il y a quatre grands acteurs dans le dispositif.

Concernant les **patients**, les points positifs sont l'accès en amont du droit commun et le fait qu'il n'y ait pas de reste

à charge. Les points faibles étaient les délais parfois longs. En effet, la prise en charge n'était pas toujours immédiate et la gestion de l'information quand le produit ne « remplit pas le pari » n'était pas optimale. La réforme a essayé de corriger ces deux aspects.

Concernant les **industriels**, les points forts restant en affichage sont le financement en amont du droit commun et le prix libre majoritaire. On a essayé de limiter la complexité des dispositifs, ce point ayant été fréquemment remonté par les industriels. Aujourd'hui, il n'y en a plus que deux : l'accès précoce pour les uns et l'accès compassionnel pour les autres. Parfois, les délais sont encore longs, à cause de problèmes de trésorerie au débouclage induisant quelques difficultés, et des allongements de négociation de prix au niveau du CEPS. La réforme permet d'éviter ces soucis de trésorerie en fixant des « *pay-back* » et des remises annuelles.

Concernant les **établissements de santé**, les points forts sont le financement à l'euro/l'euro et le recueil des données en amont du droit commun. Les points faibles sont le financement du recueil pour lequel on a essayé de mettre en œuvre une convention, et la complexité des commandes.

Concernant les **administrations**, le point fort est l'accès aux produits présumés innovants répondant à un besoin thérapeutique, puisqu'on cible les impasses thérapeutiques. Les points faibles étaient la gestion administrative multiple et complexe, que l'on simplifie maintenant à

deux choses : la soutenabilité du système complexe à appréhender, et un alignement des objectifs des dispositifs.

L'accès précoce reste un pari, on n'a pas encore réponse à tout, on ne sait pas si le produit est réellement innovant. La clôture de ce pari se fait au niveau du droit commun, de l'évaluation. Lors du RETEX, les administrations pointaient l'écueil de cette présomption insuffisamment confirmée. Une étude faite entre 2013 et 2017 indiquait que 10 % des produits en ATU aboutit malheureusement pour les patients à un SMRi, 28 % à un SMRi faible ou modéré, et 35 % à une absence de reconnaissance de valeur ajoutée. Cela entraînait des débouclages complexes.

Aujourd'hui, cela fait un peu plus de deux ans que la réforme est entrée en vigueur. Un rapport complet chiffré et détaillé sur ce bilan sera publié courant octobre sur le site de la HAS. Je vais donc rester succincte pour que vous ayez envie de le consulter.

On peut dire qu'il y a eu un réel engouement des industriels, plus de 250 demandes en deux ans, c'est beaucoup plus que nos scénarios les plus optimistes en regardant toutes les demandes ATU cohorte que l'on a eu par le passé. Ce dispositif est donc incitatif, et on s'en réjouit pour les patients. 65 % sont des premières demandes, et auparavant ces indications n'étaient pas disponibles pour les patients. Il y a de plus en plus de sollicitations au fil du temps. Elles concernent majoritairement l'oncologie, ce qui était déjà le cas des ATU de cohorte. La situation d'impasse thérapeutique fait l'objet des demandes les plus fréquentes.

Le délai d'évaluation est de 78 jours en médiane. Les associations de patients ont joué le jeu et ont énormément contribué à ces premières demandes, puisqu'on a eu 79 contributions écrites d'associations de patients et de parties prenantes, et ce malgré les délais contraints de l'HAS, de la CT, du collègue et des patients.

La nouveauté de ce dispositif est que l'on peut auditionner les patients au niveau de la Commission de la transparence. 25 auditions d'associations de patients ont eu lieu durant ces deux premières années, 180 instructions en tout. Dans le cas du droit commun, le progrès est confirmé dans au moins 80 % des cas pour lesquels on a un SMR suffisant associé à une ASMR de niveau I, II, III ou IV. On dit « au moins » parce que, dans 14 % des cas, le pari est encore en cours. Parfois, des AMM conditionnelles arrivent et on parie en quelque sorte, on ne sait pas trop si le produit est vraiment innovant et bénéfique. Lorsque la Commission de la transparence évalue le dossier dans le cadre du droit commun dans le mois suivant l'AMM, elle n'a pas forcé toutes les données. En début d'année, la Commission de la transparence a clarifié dans sa doctrine que, dans ce cas d'incertitude, elle allait indiquer « ASMR V dans l'attente de nouvelles données », ce qui veut dire que le pari est encore en cours et qu'on saura si le produit est réellement innovant dans un calendrier défini. Le produit sera réévalué et on

espère qu'il sera innovant et très positif pour les patients. Les évaluations à venir seront faites dès que les résultats cliniques comparatifs seront disponibles, ce sont les fameuses données confirmatoires. Le bilan publié prochainement contiendra plus de précisions.

Concernant le délai réel d'accès pour les patients, à compter de l'obtention de l'accès précoce, sur les deux premières années d'évaluation, les médicaments sont disponibles en moyenne neuf mois avant l'inscription au JO, qui est le délai d'accès communément apprécié dans les différentes études faites par les pays européens.

Quand on regarde sur l'année 2022, on se rend compte que 80 % des produits évalués dans le cadre du droit commun et apportant un progrès thérapeutique conséquent (les ASMR I-II-III) étaient déjà accessibles depuis des mois dans le cadre de l'accès précoce. Au niveau du ciblage, on note avec satisfaction que les produits d'intérêt sont attirés par les dispositifs d'accès précoce. Concernant la mise à disposition rapide des médicaments, il n'y a pas de seuil maximal en France, tous les patients qui le souhaitent peuvent être traités. Aujourd'hui, plusieurs dizaines de milliers de patients en situation d'impasse thérapeutique ont donc pu bénéficier d'une prise en charge à 100 % dans le cadre de l'accès précoce.

Ce dispositif est lancé, mais il peut toujours être amélioré. La Haute Autorité de Santé cible donc trois axes d'amélioration. Beaucoup de publications concernant l'accès précoce en mode expérience américaine arrivent ces derniers temps. En voici quatre. Les articles de l'expérience américaine permettent un recul de 30 ans pour savoir si on est satisfait ou non de ce dispositif. Les Américains sont plutôt mitigés et ils changent un peu leur façon d'appréhender la chose, parce beaucoup de bilans pointent le fait que deux tiers des essais n'avaient pas un design adéquat et que seuls 15 % ont atteint le seuil de bénéfices cliniques fixé par l'ESMO. Il faut comprendre que les dispositifs accélérés, l'accès précoce, sont des paris. Ce qui est intéressant, c'est d'espérer et de vérifier qu'on ait les billes au moment du débouclage, pour être sûr que le pari sera gagnant ou perdant. Sur les études publiées à propos des 300 anticancéreux identifiés, il est décevant de constater que le design n'est pas adéquat dans deux tiers des cas.

En 2022, le directeur de la FDA demande aux industriels de produire « des données cliniques robustes et de bonne qualité méthodologique », ce qui est assez rare pour le souligner. Cette même année, 37 % des quelques 300 médicaments ayant bénéficié de la procédure accélérée américaine ont un essai confirmatoire non terminé. On s'est demandé pourquoi.

Une dernière étude dont je voulais vous faire part mentionne que 50 % des essais comparatifs confirmatoires ne sont pas terminés dans les délais convenus. Toutes ces données nous interrogent également. Au niveau de la HAS, les réflexions portent notamment sur les conditions du pari. Lesquelles doit-on vérifier pour être sûr d'avoir

les résultats ? En effet, on se doit de donner aux patients la réponse sur le produit qu'on leur propose.

On souhaite également mettre en évidence deux autres perspectives. Tout d'abord, le maintien de l'accès précoce aux médicaments présumés innovants avec incertitude. Comme évoqué précédemment, la doctrine de la CT a clarifié les situations d'incertitude et conclut sur des « ASMR V dans l'attente de données ». Ça ne veut pas dire que le produit n'est pas innovant, mais on ne le sait pas encore, le pari est en cours. Si le produit bénéficie d'un accès précoce, la HAS souhaite qu'il soit toujours pris en charge le temps que la Commission de la transparence fasse la réévaluation, notamment pour les sujets de la liste en sus, puisque les ASMR V ne peuvent pas y prétendre, à moins d'avoir des comparateurs pris en charge. On va voir ce qui se passe dans le PLFSS, mais ce souhait pour les patients a été remonté.

La troisième perspective est l'optimisation des procédures, on y travaille chaque jour pour le rendu des

décisions et pour le recueil des données. La réforme est complexe au niveau des établissements de santé, avec des difficultés liées notamment aux plateformes et au PUT-RD. En 2022, on a lancé un appel à recensement des sources de données existantes pour limiter les doublons par les prescripteurs. Il est en ligne sur le site de la HAS, sans date de fin. Et on a toutes les sources de données existantes qui pourraient être intéressantes. On a collaboré avec la Banque Nationale de Maladies Rares pour retrouver un set de données minimum pour les traitements indiqués dans les maladies rares. Il a été décliné en juillet dernier sous la forme d'un PUT-RD vraiment adapté. L'industriel qui le souhaite peut donc conventionner avec la BNDMR. On optimise le recueil de données et on le centralise à ce niveau-là. On a également fait évoluer le modèle de protocole d'utilisation thérapeutique et le recueil de données en le simplifiant. On continuera de le faire parce que c'est une science mouvante. ■

### Jean-Yves Blay

*Unicancer, Centre Léon Bérard*

**M**erci de m'avoir invité pour un sujet actuellement très important. Les chiffres donnés sont impressionnants. Dans cet exposé j'ai prévu de répondre à un certain nombre de questions : ce nouveau système est-il un progrès ? Quels en sont les avantages et les écueils ? Comment fonctionne-t-il ou dysfonctionne-t-il du point de vue de l'hôpital ? Et nous allons voir avec quelques exemples récents dans quelle mesure ce système est améliorable.

La première est très simple : en quoi ce système est-il un progrès ? Je crois que les chiffres parlent d'eux-mêmes. C'est un énorme progrès. Indiscutablement, cela permet aux patients qui auparavant pouvaient avoir un accès à un médicament avec un délai difficile à préciser d'avoir accès très tôt à un médicament pour lequel le signal d'activité est fort et pour lequel, notamment en cancérologie – ce n'est pas une surprise – on a souvent besoin de solutions thérapeutiques rapides. En règle générale, il est proposé en phase avancée, rarement en phase précoce, car l'évolution de la maladie rend relativement urgente – pour ne pas dire souvent très urgente – l'administration d'un médicament. C'est donc un authentique progrès dans un contexte où la cancérologie connaît des sortes de « révolutions permanentes » depuis plus d'une dizaine d'années à travers de nombreux chapitres.

Je me focaliserai sur ceux des thérapeutiques médicamenteuses. On pourrait aussi dire des choses sur les nouvelles technologies pour lesquelles on assiste à une révolution dans la caractérisation des maladies grâce

aux outils de biologie moléculaire très largement diffusés. Ceux-ci permettent de comprendre les mutations pilotant les cellules tumorales, et celles portant sur des protéines « actionnables » – je ne sais pas si le terme est très judicieux – que l'on peut moduler avec des médicaments. Ils sont en nombre croissant et nous allons en parler. Grâce aux outils de biologie moléculaire, on va analyser une tumeur du sein, du poumon, ou une tumeur rare, peu importe, et sur une fraction des patients on va trouver des mutations « actionnables » pour lesquelles on va pouvoir proposer un traitement. Il s'agit en quelque sorte de la médecine des oncogènes.

Le deuxième chapitre majeur est celui de l'immunothérapie dont on sait – les prix Nobel en témoignent bien – qu'ils ont transformé le devenir des patients en phase de plus en plus précoce puisqu'on est souvent en situation néoadjuvante. Mais ce n'est pas tellement ce dont nous allons parler.

Cette révolution permanente fait que chaque nouveau *New England* ou chaque nouveau *Lancet* ou *Lancet Oncology* va mentionner un nouveau médicament dans ces groupes de pathologies. Parfois ils sont larges, et ils permettent d'avoir des essais classiques comparatifs directs pour le développement du médicament, c'est-à-dire des essais cliniques randomisés. Le plus souvent, malheureusement, la biologie moléculaire fragmente ce qu'on appelle les « cadres nosologiques », c'est-à-dire la définition même de la maladie, en des entités de plus en plus petites, parfois quelques dizaines de patients par



an dans un pays comme la France. Cela rend beaucoup plus difficile la réalisation de ce type d'essais. Et c'est le futur de se dire qu'on va fragmenter les cancers du poumon, les cancers du sein en un puzzle, une myriade de maladies différentes. Elles viennent toutes du sein ou de la bronche, mais les mutations sont telles que leur comportement, leur histoire naturelle, et désormais les traitements, sont différents.

Avec une pléiade de maladies, de petites incidences, il est beaucoup plus difficile d'appliquer les standards de développement de traitement qu'on avait eu jusqu'à présent en cancérologie. On pouvait comparer sans trop de difficultés une population de 1 000 patients dont on ne connaissait pas très bien les facteurs pronostics à une autre population de 1 000 patients grâce à l'essai randomisé. Désormais, on connaît les facteurs pronostiques et les différentes histoires naturelles, on est loin d'avoir épuisé le sujet, mais il y en a de plus en plus.

Beaucoup de nouveaux médicaments arrivent à un rythme soutenu, et très souvent ils ont un signal d'activité majeur. Celui-ci peut être démontré dans un essai randomisé. À ce moment-là c'est simple, les choses se déroulent comme d'habitude. On compare au traitement précédent ou à l'absence de traitement, et le signal activité est évident. Mais souvent il procède d'essais plus simples méthodologiquement, sans vrai contrôle, tout simplement parce que pour certaines pathologies – je pense à l'exemple des translocations impliquant le gène RET – on parle de 0,2 ou 0,3 % des cancers du poumon, et qu'il est beaucoup plus difficile de faire des études randomisées. Parfois même – et c'est encore plus compliqué – les thérapeutiques sont dites « agnostiques ». Là encore je ne pense pas que ce soit un très bon terme mais il est très largement employé, « agnostique » signifiant que vous allez trouver ce gène muté dans toutes les pathologies. Et lorsque vous vous trouvez dans un cancer du sein, dans un cancer du poumon, dans un cancer de la prostate, dans un cancer du pancréas ou peu importe, à chaque fois le traitement va avoir sensiblement la même efficacité, en général très élevée, 80 % de contrôle tumoral, 80 % de réponses, ça dépend.

On comprend bien que dans cette situation on a un signal d'activité. Le médicament franchit les premières étapes d'évaluation FDA - EMA et on a envie de le donner le plus tôt possible à des patients qui n'ont souvent à leur disposition que les bonnes vieilles chimiothérapies toxiques, chères, et qui ne servent pas toujours à grand-chose. Plus exactement, on a beaucoup de mal à identifier les patients qui vont en bénéficier, parce qu'il y en a quand même, et c'est un des enjeux. Donc ce système est un progrès majeur. Je crois que les chiffres du nombre de demandes d'ouverture sur les deux années qui viennent de s'écouler témoignent bien du besoin. Au demeurant, cela témoigne aussi du dynamisme de la recherche dans ce domaine-là parce que, si j'ai bien noté le chiffre de 260, c'est vraiment impressionnant.

Les écueils ne sont pas si nombreux que cela, mais ils sont très significatifs. Le premier est un écueil à la prescription. On vient d'entendre que les choses allaient bouger dans le sens de la simplification. On voit que pour le praticien d'un centre hospitalier général, d'un centre de lutte contre le cancer ou d'un CHU, la lourdeur pour obtenir le médicament peut être un obstacle. Pas plus tard que la semaine dernière, un collègue m'appelait en disant : « Est-ce que tu crois que pour Monsieur Untel on pourrait avoir un accès précoce ? Parce que moi je n'ai pas le temps de m'en occuper. » Le patient va faire la démarche de venir ici. Au demeurant, on n'a pas forcément beaucoup plus de temps ici, mais en tout cas on a une masse en termes de médecins qui favorise quand même la réalisation de ce type de choses. C'est un des écueils, il est modeste mais il existe, et il ne faut pas le négliger.

Le deuxième est peut-être plus significatif, en tout cas c'est un enjeu vis-à-vis du succès complet de cet accès précoce. Il s'agit de la difficulté à remplir les informations et le suivi. Le temps est limité, on le sait. Les internes, les jeunes médecins, sont très attachés à un équilibre vie personnelle et vie professionnelle qu'il faut absolument respecter. Et les ressources humaines dans les hôpitaux et dans les structures de lutte contre le cancer ne sont pas infinies. Le remplissage de données de suivi en temps et en heure est donc vraiment un enjeu. On le fait, mais c'est une charge de travail qui est absolument équivalente à celle que l'on a dans des essais cliniques, mais qui n'est pas du tout payée de la même manière. Sur le centre Léon Berard, où j'exerce et que je dirige, c'est un ARC temps plein juste pour les accès précoces. C'est un gros centre, on peut se le permettre, mais d'autres ne peuvent pas. Et la transmission de ce travail aux praticiens interroge : faut-il utiliser notre temps à remplir les dossiers ou à voir les patients qui ont parfois des consultations importantes ? Cet écueil n'est donc pas négligeable.

Mais à mes yeux, le principal écueil se situe dans ce qui se passe après. On l'a dit, la plupart du temps c'est un pari, et il est souvent couronné de succès. On est ravi, on a eu le traitement avant, ça donne une très belle image du dynamisme de notre pays dans l'accès à l'innovation. Mais parfois ce n'est pas le cas. Et l'évaluation qui est faite par les autorités de santé aboutit à une ASMR qui ne permet pas la prise en charge. Là on a un vrai gros problème. Pas tellement pour les patients qui ont démarré le traitement avant, parce qu'en règle générale – en tout cas dans ce que j'ai pu voir jusqu'à présent – on a toujours pu poursuivre le traitement chez les patients qui en bénéficiaient de manière objective, en termes de réduction de la taille des lésions, de contrôle de la maladie etc. Mais le problème se pose pour le patient suivant, celui qui vient le jour d'après, pour lequel la solution thérapeutique en général bien supportée et remarquablement efficace – je reviens sur les inhibiteurs de RET pour les cancers du poumon qui tarabustent beaucoup nos collègues pneumologues – ne devient brutalement pas disponible. Or, dans la quasi-totalité des cas le patient ne peut pas rentrer dans un essai clinique, parce qu'il a déjà été fait et a abouti à ce qu'on puisse avoir le médicament en

accès précoce. En règle générale, soit l'essai randomisé est fini, soit il est proche de la fin lorsqu'il est fait. Parfois, il n'est tout simplement pas réalisable. Là, on a un enjeu de complexité qui n'est vraiment pas simple.

Vous me direz : « Oui, mais s'il n'a pas été validé c'est que les signaux d'activité n'étaient pas suffisamment convaincants. » Et là je dirais : « Non, ça n'est pas ça, c'est lié au fait que les procédures d'évaluation de ces signaux d'activité sont totalement hors d'âge ». On l'évoquait plus haut, la description des cadres nosologiques évolue grandement. Et si les conditions d'évaluation restent celles d'un essai randomisé avec 500 personnes dans chaque bras, il y a beaucoup de maladies qui n'auront jamais ces essais-là. Cela aboutit à quelque chose de très classique pour les maladies rares – en l'occurrence c'est bizarre de parler de maladie rare pour ce type de cancer de poumon mais c'est bel et bien ça – on n'a pas accès aux médicaments parce qu'on n'est pas capable de faire les essais qu'il faudrait pour des maladies plus fréquentes, tout simplement parce que ce n'est méthodologiquement pas faisable. On a cet exemple pour les inhibiteurs de NTRK1, de RET, et quelques autres. C'est vraiment un écueil majeur de ce remarquable dispositif. Comment fait-on dans les cas où le praticien, les spécialistes, les experts « savent que le produit marche », même si cette expression est assez peu scientifique ? Ils savent qu'il n'y aura pas plus de données permettant de montrer l'activité du produit. Et en dépit du fait qu'on pouvait traiter le patient d'il y a dix jours,

on ne pourra pas le faire pour le nouveau patient. C'est quelque chose que l'on doit faire évoluer.

C'est la principale difficulté du directeur d'établissement et du président de fédération que je suis. Elle est commune à tous les établissements de la fédération. Et pour les médicaments par voie intraveineuse, les prescriptions hospitalières, on aboutit à quelque chose qui est source d'inégalités très profondes. Il ne se passe pas une semaine sans que j'ai trois ou quatre demandes de mes praticiens disant : « Le médicament X n'est pas pris en charge, voici l'essai randomisé dans le *New England* qui montre un gain en survie dans la situation exacte dans lequel je veux le prescrire, accepterais-tu que je le prescrive aux frais de l'hôpital ? » En règle générale, après une discussion assez fine sur les caractéristiques du patient et les détails de l'essai randomisé en question, la réponse va être favorable. Il est évident que cette réponse que je peux donner dans un établissement tel que celui que je dirige ne va pas être uniforme partout sur le territoire. Le moins qu'on puisse dire, c'est qu'elle ne l'est pas du tout d'ailleurs, et on le voit absolument partout. Cette iniquité-là est également un problème pour les praticiens, et elle est une des raisons de la nécessaire réflexion qu'on doit avoir sur les modalités d'évaluation. Et ne croyons pas que la recherche clinique qui ne concerne en France qu'entre 5 et 8 % des patients est une solution.

Ce système est génial, vraiment. Mais il va nous falloir en résoudre collectivement ses écueils majeurs. ■

## GENÈSE ET BILAN DES DISPOSITIFS D'ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS EN FRANCE

Albane Degrossat-Théas  
*Université Paris-Cité*

**Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :**

<https://www.ces-asso.org/wp-content/uploads/2023/09/Diapo-ALbane-DEGRASSAT-THEAS.pdf>

**J**e vous remercie beaucoup pour votre invitation à participer à cette Table ronde et de me donner l'opportunité de partager le point de vue des pharmaciens hospitaliers. J'ai à la fois la casquette universitaire et celle de praticien hospitalier à l'AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé), qui a notamment la charge d'évaluer les médicaments et les dispositifs médicaux en vue de leur admission, de leur achat, de leur référencement et du suivi de leur bon usage pour les 38 établissements de l'AP-HP. Rappelons en préambule que tous les médicaments en accès dérogatoires ne peuvent être achetés et dispensés que par les pharmacies hospitalières, y compris lorsque le patient n'est pas hospitalisé. Son traitement lui sera alors dispensé à l'hôpital par voie de rétrocession jusqu'à ce qu'il passe dans le droit commun.

Je rejoins les présentations précédentes sur le succès indéniable des ATU, devenues assez précoces et passionnelles. Ce régime dérogatoire est envié par de nombreux autres pays. Cependant, le marché pharmaceutique a beaucoup évolué depuis sa mise en place dans les années 1990. De nombreuses innovations thérapeutiques sont venues bouleverser le paysage du marché pharmaceutique. En permettant de déroger à l'AMM, pour que les patients puissent accéder rapidement à des traitements prometteurs destinés à des maladies graves ou rares sans alternative thérapeutique, les ATU ont de fait créé une fenêtre de liberté des prix dans un environnement extrêmement régulé. En effet, déroger à l'AMM signifie aussi déroger aux procédures de prix et de remboursement qui ont lieu en aval. La forte progression du marché pharmaceutique, qui est portée par un effet de structure, a créé des tensions autour du dispositif des



ATU, ce qui a entraîné de nombreuses interventions du législateur ces dernières années pour essayer d'en maîtriser le risque inflationniste. D'ailleurs, dernièrement on ne pouvait pas retrouver une LFSS sans une disposition spécifique aux ATU.

Cependant, il reste délicat de trouver un équilibre conciliant l'accès à l'innovation pour les patients, la sécurisation d'un traitement pris en dehors d'une AMM (qui est et doit rester la norme) et la maîtrise des dépenses. Beaucoup de mesures se sont alors superposées les unes aux autres. Par exemple, le coût des ATU pouvait être plafonné à 10 000€ par an et par patient. Sachant que certains Médicaments de thérapie innovante (MTI) peuvent désormais atteindre plusieurs millions d'euros par patient, ces mesures n'étaient plus adaptées.

L'innovation thérapeutique a ainsi poussé à ajuster ce régime dérogatoire centré au départ sur le médicament. L'immunothérapie dans le cancer a également bousculé ces principes en raison d'indications développées de manière quasi concomitante. Ainsi, depuis 2019, un même médicament peut avoir différents statuts de remboursement selon ses indications, et différents circuits de distribution. Ces modifications au régime des ATU ont engendré une telle complexité avec une accumulation de dispositifs dérogatoires (chacun pouvant avoir ses propres critères d'éligibilité et circuit d'octroi) qu'était attendue une réforme en profondeur, dont on pouvait commencer à entrevoir les prémices dans les dernières évolutions apportées. En effet, la HAS intervenait de plus en plus dans les circuits d'octroi, et le critère d'innovation commençait à faire son entrée, mettant en évidence les enjeux de l'accès au marché qui ont été placés au cœur de la réforme de 2021 avec le rôle décisionnaire transféré à la HAS. La distinction entre ATU de cohorte et ATU nominative s'était également renforcée. L'accès précoce était ainsi réservé aux médicaments porteurs d'innovation, et l'usage compassionnel devenait exceptionnel.

Sans revenir sur les différents aspects de la réforme déjà détaillés, soulignons simplement le renforcement du contrôle des délais d'accès au marché par un système de pénalités financières plus contraignantes. Plus de recul est cependant nécessaire pour en estimer l'impact.

Concernant les professionnels de santé et l'obligation qui leur est faite de recueillir les données tel que prévu par le PUT-RD, je souhaitais préciser que les conventions qui doivent être signées entre les laboratoires et les établissements de santé le sont, non pas pour financer le recueil de données, mais plutôt pour dédommager les établissements de cette activité. Cette différence entre financement et dédommagement n'est pas négligeable. Quelques tensions et difficultés sur le terrain ont commencé à apparaître dès l'entrée en vigueur de la réforme, avec cependant déjà des adaptations du dispositif pour en préserver l'attractivité.

En effet, concernant la collecte des données, il y a eu une rupture entre ce qui était fait auparavant pour les ATU,

avec des données récoltées souvent très incomplètes, et une exigence à recueillir des données dans des conditions quasi semblables à celles d'un essai clinique. Or, les hôpitaux n'en ont pas les moyens et le cadre des essais cliniques ne s'applique pas aux accès précoces. D'où des crispations autour de ces saisies de données et des questions apparaissant assez simples, mais ne trouvant pas toujours de réponse, comme : qui va se charger de signer ces conventions ? Comment trouver le bon interlocuteur, que ce soit côté industriel ou côté établissement de santé ? Sur quel calcul est basé le dédommagement ?

La finalité de la collecte des données est de combler les incertitudes encore persistantes. Puisqu'on a des données récoltées en vie réelle, il faut pouvoir les exploiter au mieux. Mais vont-elles vraiment pouvoir être utilisées lors de l'évaluation de l'indication dans le cadre du droit commun ? En attendant un taux de complétude à 90 %, la HAS a mis la barre haute. En effet, si ces données ne sont pas bien remplies, il y a un risque financier lors de l'évaluation dans le cadre du droit commun pour le laboratoire pharmaceutique, et donc un risque pour l'attractivité du dispositif.

Quelques ajustements ont été apportés dans les premières LFSS qui ont suivi la réforme. Des groupes de travail ont été constitués par la DGOS en 2023 à la suite d'un RETEX après 18 mois de mise en place. Ils concernent les conventions et le dédommagement, l'outil de recueil des données et le circuit du médicament. Toutes les parties prenantes y sont représentées, ce qui montre la volonté d'être dans un processus d'amélioration continue.

Le suivi des remboursements n'est pas simple non plus, même si théoriquement les hôpitaux sont remboursés à l'euro/l'euro. Sans entrer dans les détails trop techniques, la complexité tient à ce que les systèmes d'information à l'hôpital ont pour clef d'unicité le code UCD – c'est la plus petite unité de dispensation d'un médicament : un comprimé, une ampoule, etc. – et qu'il va donc falloir croiser des données logistiques, de commandes avec des données de prescription, d'administration, de dispensation et des données médico-administratives. Or, rapprocher un code UCD avec un code indication n'est pas si simple lorsqu'il y a de multiples indications avec de multiples statuts de remboursement pour un seul et même code UCD. On comprend bien que l'enjeu financier pour les établissements est grand, sans parler de la gestion des suites de traitement, du suivi des changements de statut ou des médicaments qui sont en double circuit de dispensation ville/hôpital selon leurs indications de droit commun ou dérogatoires.

Récemment, la commission des pharmaciens de CHU a effectué une enquête pour faire un bilan sur les collectes de données et les conventions. D'après leurs résultats, dans 48 % des cas il n'y a pas de coordination /centralisation de la collecte des données patients pour le compte des laboratoires. Et lorsqu'elle est centralisée, cette activité repose souvent sur la pharmacie. Les profils RH impliqués dans la saisie de données sont multiples (ARC,

médecins, pharmaciens, préparateurs en pharmacie). Et concernant les signatures de convention, leur suivi et l'adéquation des bilans transmis par les laboratoires, cela repose principalement sur les pharmacies, mais d'autres organisations sont aussi retrouvées selon les établissements. Les laboratoires ne savent donc pas toujours à qui s'adresser.

Les organisations sont très hétérogènes. C'est complexe, chronophage, et insuffisamment financé à ce jour puisque le dédommagement n'est pas à la hauteur des exigences en termes de temps investi, de ressources humaines nécessaires. L'exemple du circuit mis en place à Clermont-Ferrand illustre bien la complexité rencontrée au quotidien. En mai dernier, une FAQ a été mise en ligne par le ministère pour essayer de lever les interrogations persistantes sur le recueil des données et son dédommagement, ce qui permet aussi de tendre vers plus d'homogénéité des pratiques sur le territoire.

En conclusion, l'activité dédiée aux accès précoces est en pleine expansion, et c'est aussi un reflet du succès du dispositif. Mais il ne faut pas sous-estimer l'impact des processus, des ressources RH nécessaires, sinon on risque finalement de freiner l'accès des patients aux traitements.

Je termine mon exposé sur les mêmes interrogations que celles posées précédemment, à savoir quelle peut être la bonne temporalité de l'évaluation de la HAS dans le cadre du droit commun, pour une utilisation optimale de toutes ces données collectées en vie réelle. L'impact des autres accès dérogatoires et leur intrication entre eux seront aussi à suivre, notamment le positionnement de l'accès direct par rapport aux accès précoces. Enfin, sont également attendues les prochaines évolutions apportées par le PLFSS pour 2024 en matière de dispositifs réglementaires venant soutenir l'innovation. L'innovation, ce n'est pas que le médicament, mais aussi les Dispositifs médicaux (DM), les DM numériques et les actes innovants. Il faut élargir la question de l'accès à l'innovation aux produits de santé de manière générale, et aux actes. ■

## Christophe Duguet

*AFM-Téléthon*

J'interviens en tant qu'association de malades concernés par des maladies rares. Sur les 7 000 maladies rares, 95 % n'ont pas de traitement spécifique. Vous imaginez bien que pour ces centaines de milliers de personnes, l'attente de thérapies pouvant changer le cours de la maladie, ces dispositifs d'accès précoce sont particulièrement importants. Bien entendu, ce n'est pas pour autant que les patients veulent n'importe quoi dans n'importe quelles conditions.

Je partage le constat concernant l'ancien système ATU RTU. Chaque année on ajoutait quelque chose au PLFSS, parfois un article de 10 ou 15 pages qui complexifiait de plus en plus le dispositif. En essayant de me mettre à la place d'un responsable français d'une filiale de laboratoire, j'ai imaginé la prise de tête de devoir expliquer à son global outre-Atlantique le fonctionnement du système. Ce n'est pas pour être désagréable à leur égard, mais je suis actuellement persuadé que pas un seul parlementaire ne comprenait vraiment la réalité de tout ce qu'il devait voter, tellement le sujet est devenu technique !

On a donc voulu simplifier un certain nombre de choses. Aujourd'hui, sur le même champ, on a le compassionnel nominatif, le cadre de prescription compassionnelle, le compassionnel ultra précoce, l'AP1, l'AP2, l'accès direct. Et, si j'ai bien compris le PLFSS, on aura prochainement la prise en charge dérogatoire ou temporaire après la sortie. On arrive donc à sept dispositifs, qui vont de nouveau complexifier les choses.

Mon propos n'est pas de dire qu'il y aurait une capacité administrative en France à trouver un malin plaisir à vouloir complexifier les dispositifs. Pas du tout. En fait, le système a été victime de son succès dans un contexte où de plus en plus de médicaments arrivent sur le marché, avec des niveaux d'incertitude élevés et des niveaux de preuve inférieurs à ce qu'on pouvait avoir, avec une vraie dynamique scientifique et médicale. Comme l'a dit Sophie Kelley, pour moi, l'évolution importante et non attendue du nombre de dossiers traités par la HAS ne vient pas du fait qu'on ait changé de dispositif, mais que beaucoup plus de produits sont arrivés. Le développement de ces produits avait commencé bien avant qu'on pense à le changer. De toute façon, on aurait eu des sollicitations quand ils seraient arrivés.

Ces niveaux d'incertitude élevés nécessitaient donc d'essayer d'améliorer chaque année le système. Il y avait des failles dans le système de débouclage et sur les circuits financiers notamment. Cette exception française permet d'avoir des produits rémunérés, plus tôt, pour tout le monde et sur des critères médicaux, non pas comme dans d'autres pays où on est rémunéré seulement quand on a la bonne caisse ou la bonne mutuelle. Or, quand on a parlé d'une évolution, notre première grande inquiétude en tant que patient a été que ce système soit détricoté. Mais le premier bilan montre que ça n'a pas été le cas, le système a été préservé, et c'est un point positif.

La deuxième grande inquiétude concernait le changement des circuits décisionnels. Avant, l'ANSM décidait et

ça allait finalement assez vite. Est-ce que le fait de mettre des délais allait retarder et complexifier ? La HAS aurait-elle les moyens de gérer correctement les flux importants ? Sur ce point, force est de constater que ça a marché, on pourrait donc être plutôt satisfaits. Mais derrière ce satisfecit, j'ai quatre grands points d'interrogation, qui sont à mon avis des difficultés à résoudre pour l'avenir du dispositif.

Premièrement, on a voulu essayer de différencier d'un côté, le compassionnel, et de l'autre, le précoce, comme si on avait une baguette magique. Dans les textes de loi, le précoce est là où il y a un laboratoire à la manœuvre derrière le produit pour le mettre rapidement sur le marché, et le précoce (*sic*) est là où il n'y a pas cette dynamique. Or, cette différenciation est beaucoup plus complexe. D'abord, côté patient, le compassionnel est de l'accès précoce à un traitement. Même s'il n'y aura jamais une AMM dans certains cas en France, elle existe ailleurs. C'est la même logique de pouvoir avoir accès aux produits.

Heureusement, le ministère a pris conscience du deuxième point au cours de l'évolution de la réforme. Il s'agit du fait qu'il fallait un lien entre du précoce où on est sur le point de déposer le dossier, et des situations où il y a déjà une AMM aux États-Unis. Il y a donc déjà eu une validation, mais le dossier n'est pas encore prêt à être déposé en Europe où il y a des patients qui peuvent avoir des pertes de chance importantes. Un rapprochement a été fait en mettant le compassionnel ultra précoce, la possibilité de faire du compassionnel, même s'il y a un laboratoire par derrière.

Les cadres de prescription compassionnelle n'ont pas été réglés. Ils concernent les médicaments utilisés en AMM derrière lesquels il n'y a pas de laboratoire à la manœuvre. En même temps, si on veut qu'un jour ces cadres de compassionnel puissent aller vers du droit commun, il faut réussir à mobiliser un laboratoire. S'il s'y met trop vite et y met trop de temps, le cadre de prescription compassionnelle peut tomber. Il peut donc y avoir des chevauchements pas clairs.

Enfin, voici le dernier point obscur pour lequel il y aura une mesure dans le PLFSS de cette année. Parfois, des accès précoces sont refusés par la HAS pour différentes raisons. Pour autant, dans des situations particulières, certains patients pourraient vraiment avoir une perte de chance importante s'ils n'utilisent pas ce traitement. Peut-être que cet aspect sera modifié, ce serait une bonne chose.

Cette distinction entre le compassionnel et le précoce présente une autre difficulté. Comme il y avait beaucoup plus d'intérêt et d'enjeu financier du côté du précoce, beaucoup de moyens de réflexion, d'affinage se sont faits de ce côté-là, et pas suffisamment du côté compassionnel. Aujourd'hui le financement des CPC, de la collecte de données, c'est « la brasse coulée », excusez-moi. Aujourd'hui, l'ANSM a plein de demandes, mais elle n'a

aucun moyen de traiter les CPC. Ceux-ci ne peuvent donc pas sortir à la hauteur des besoins. Pourtant, des dizaines de milliers de patients sont concernés chaque année. Cette sécurisation d'utilisation des produits est importante pour des centaines de milliers de personnes. La loi met des délais obligatoires à respecter pour le traitement des dossiers d'accès précoce. Pour le compassionnel, rien du tout. Il peut donc y avoir des demandes qui restent et ne sont jamais traitées, puisque l'ANSM n'en a pas l'obligation.

Trois points me semblent importants concernant les enjeux du précoce. D'abord, la politique de collecte de données en vie réelle est essentielle. Mais franchement, c'est complexe et on manque de moyens. Il faut être réaliste, ça ne va pas fonctionner. Avoir le PUT-RD avec des PRO pour connaître toutes les données nécessite un coût humain d'acquisition excessivement complexe. La HAS a été pragmatique et a diminué ses exigences. Pour un certain nombre de produits, elle ne demande même pas le PUT-RD et on voit comment l'alléger. Du côté des maladies rares, on va aller avec la banque nationale de données des maladies rares pour un minimum de données. Mais ce n'est pas comme ça que nous pourrions répondre à l'objectif de disposer des données d'évaluation d'intérêt du produit.

À mon sens, c'est une erreur d'avoir voulu se débarrasser de la responsabilité du côté de l'industriel par la loi. C'est à lui de payer, mais il n'a pas vraiment la responsabilité de collecter des données de façon cohérente pour une intégration dans les soins. Ce devrait être une politique publique avec des outils financés et harmonisés, puisque c'est finalement l'Assurance maladie qui paye. Le prix que dépense l'industriel se répercute de toute façon dans le coût du médicament.

Prenons l'exemple de la myasthénie. Trois médicaments arrivent de façon simultanée avec trois PUT pour lesquels la HAS a demandé à peu près la même chose. Chaque industriel ayant sa propre responsabilité, le système d'offre et de demande de collecte aux médecins et les conventions se font différemment à chaque fois. Dans le domaine des maladies rares, on arrive à des situations comme présentées précédemment. Dans beaucoup de centres, seule une petite poignée de patients vont pouvoir être concernés pendant la période d'accès précoce. Du coup, le temps administratif de gestion de ces dispositifs est supérieur aux sommes payées par les laboratoires. Souvent, ces sommes vont arriver après le moment où les cliniciens en avaient besoin pour financer 0,0005 d'ARC. Ça ne sera pas incitatif et ça ne marchera pas.

Autre difficulté : on a fait évoluer le système, mais on ne s'est pas interrogé sur son lien avec l'évolution des modalités de fixation des prix. Or, l'arrivée de produits avec des niveaux d'incertitude de plus en plus élevés est au cœur du sujet aujourd'hui. Il ne faut pas penser qu'en ayant un système qui se veut dissuasif pour raccourcir la négociation de prix avec des systèmes de remise automatique, on va résoudre le dialogue de sourds qu'il y a entre un

contenu avec une incertitude forte et pour laquelle on veut pourtant fixer le prix uniquement sur sa valeur.

Dernier point qui n'a pas été pris en compte : aujourd'hui on a amélioré, organisé, fluidifié ce qui est l'autorisation à pouvoir prescrire, et à avoir la possibilité de pouvoir rembourser. Mais quid de la diffusion vers les patients ? Où sont les chiffres montrant la rapidité avec laquelle les populations de patients éligibles, pour lesquels il y a une perte de chance importante, est rejointe ? Aujourd'hui, on prend des décisions sans se préoccuper des conséquences ou des besoins du système de santé. Or, le système hospitalier est en grande difficulté sur ce sujet. Que se passe-t-il concrètement ? Un accès précoce est autorisé pour un médicament, il est potentiellement remboursable. Le médecin dit au patient qu'il est éligible à ce

traitement pouvant vraiment lui changer les choses. Mais pour remplir les données du PUT et pour une première évaluation pluridisciplinaire, il faut qu'une infirmière et les différents autres professionnels soient là. Même en fournissant des efforts, il ne peut pas lui donner rendez-vous à l'hôpital avant six mois.

L'accès précoce, ce n'est donc pas simplement la partie autorisation, c'est aussi la capacité à donner les moyens aux hôpitaux, aux cliniciens, aux pharmacies hospitalières d'atteindre une population rapidement. Et personne ne se préoccupe de ce sujet. Dans l'ensemble du processus d'évaluation et d'accès, personne ne peut identifier les moyens vraiment nécessaires en milieu hospitalier pour cela. C'est pourtant essentiel pour les patients. ■

## TABLE RONDE 1 : PROCÈS-VERBAL DES QUESTIONS/RÉPONSES

**Modératrice : Sandrine Baffert**

*Directrice du pôle Économie de la santé de Cemka*

**Pierre Lévy :** Merci pour ces deux présentations. J'ai envie de mettre l'accent sur le côté mécanisme incitatif, parce que j'avoue qu'en voyant ça d'un côté un peu académique, je ne suis pas sûr de bien comprendre ce succès des accès précoces. Parce qu'on ne l'a pas pré-cisé, mais il y a les AP1 et les AP2, c'est-à-dire pour les non spécialistes l'accès précoce pré-AMM et post-AMM. Si je ne dis pas de bêtises, dans les deux cas l'industriel doit s'engager à déposer un dossier de demande de remboursement à la Commission de la transparence dans le mois qui suit l'obtention de l'AMM. Ça me paraît bizarre puisqu'il y a plus d'AP2, c'est-à-dire de demandes d'accès précoce post-AMM que pré-AMM, donc ça veut dire que l'industriel dépose en même temps une demande d'accès précoce et une demande de remboursement. Il faut deux à trois mois pour que le dossier d'accès précoce soit validé. Donc je ne comprends pas très bien en termes d'incitation, pourtant ça doit marcher puisqu'il y a plein de dossiers. Mais quel est l'intérêt, même en termes de délai d'accès ? Peut-être que justement, dans le fameux rapport du mois d'octobre, on aura des éléments de réponse, peut-être que vous pouvez nous en donner plus. Quels sont les gains en délai ?

Et moi, si je suis industriel – surtout que maintenant il y a l'accès direct – j'ai l'impression qu'on a une recrue de la complexité là où on a voulu enlever, en passant de l'ATU à l'AP. C'est-à-dire que j'ai le choix entre AP1, AP2 et accès direct. Quelle stratégie dois-je avoir ? Qu'est-ce que je gagne pour moi, industriel, et pour les patients, à ne pas attendre la transparence et demander l'accès direct ? Et à demander un AP2, qui est peut-être un petit peu plus complexe à gérer ? J'aimerais bien avoir des éléments d'explication. Ce qu'a dit Jean-Yves BLAY est un

des éléments d'explication, c'est qu'effectivement si à la fin ça se passe mal avec la commission de la transparence, il vaut mieux avoir demandé l'AP2 ou l'AP1. Mais j'imagine que l'industriel fait le pari plutôt que ça va marcher. J'aimerais bien comprendre ça, puisque d'après ce qu'on voit dans la littérature, on dit que l'accès précoce va rester la principale voie d'accès à l'innovation, et que l'accès direct ne sera qu'un complément. Je ne suis pas sûr qu'il y ait un alignement des incitations clair pour tout le monde, en tous les cas pas pour moi.

**Sophie Kelley :** C'est une très bonne question. C'est vrai que dans le dispositif d'accès précoce il y a deux parties, le pré-AMM et le post-AMM, ça reste le même dispositif. Je pense que l'intérêt de l'AP2 pour les laboratoires, ça va être de gagner du temps, notamment le temps de la négociation de prix. Ils seront pris en charge dès la décision de la HAS, dès le J-78 en médiane. Donc ils seront plus rapidement accessibles aux patients et pris en charge. En tout cas, c'est le point qui est noté par les industriels.

L'accès direct n'est pas encore en vigueur, je crois qu'il y a un avenant à l'accord-cadre qui doit encore être pris pour qu'il soit officiellement lancé. Même si les textes d'application sont parus, il n'est pas encore en vigueur. C'est vrai qu'on va suivre avec intérêt la concomitance des deux dispositifs. Les directions du ministère de la santé avaient l'air de dire qu'il n'y aura pas forcément de cannibalisation des deux dispositifs, on va le voir dans les faits. Une des différences majeures, et qui nous a été pointé par un des industriels, c'est que l'accès direct s'arrête au bout du dixième mois. Il y a un prix qui est fixé par le CEPS, si je ne dis pas de bêtises. Donc cette condition les amène



– selon ce qu’ils nous disent – à plutôt préférer l’accès précoce post-AMM. On verra en pratique si ça se traduit dans la réalité. C’est vrai que pour l’accès précoce il n’y a pas de deadline, il n’y a pas d’encadrement, en tout cas de la durée de la négociation de prix.

**Jean-Yves Blay** : Je veux juste réitérer qu’en fait, ça nous fait gagner du temps, et ça fait surtout gagner du temps aux patients. Parce que parfois les délais sont longs, et l’espérance de vie d’un patient en deuxième ligne pour un certain nombre de pathologies dont on est en train de parler est volontiers inférieure à 12 mois. Les délais de négociation sont parfois plus longs, c’est ça le principal point attractif, évidemment pour le patient, pour les médecins, et puis même pour l’industriel. Effectivement, on n’est pas rentré dans les détails de l’AP1 et de l’AP2, mais je n’ai rien à rajouter à ce que vient de dire Sophie.

**Un auditeur** : Je voulais juste rebondir sur ce que vous venez de dire sur les délais de négociation dans l’accès précoce, vous n’avez pas de limite. Est-ce qu’on a vérifié que ces délais de négociation là par exemple ne pouvaient pas être paradoxalement allongés, puisque le laboratoire a déjà accès ? Le CEPS va fixer des limites etc., donc à la fin dans ce cas-là, est-ce qu’on a vérifié que le délai de négociation n’était pas allongé pour les accès précoces, cette négociation de prix ? Ce n’est pas vous qui gérez ça directement mais...

**Sophie Kelley** : C’est une très bonne question. Je n’ai pas la réponse mais le ministère et le CEPS doivent l’avoir. Ce qui est sûr, c’est que les produits qui étaient auparavant en ATU de cohorte avaient des durées de négociation qui étaient plus longues que les produits qui n’en bénéficient pas. Donc, avec ce nouveau dispositif, on peut se dire que ce sera pareil. Peut-être que la nouveauté – mais je ne sais pas si c’est complètement contraignant pour les industriels - c’est qu’il y a une majoration des remises qui sont versées annuellement, tous les 180 jours de négociation, donc c’est une petite majoration mais qui peut, au bout d’un certain temps, peut-être inciter à négocier plus rapidement. Aujourd’hui il n’y a pas de deadline pour finir la négociation.

**Une auditrice** : Je m’interroge parce que le recueil des données est effectivement financé par les industriels, et de l’autre côté on a la parole des médecins qui parlent de la lourdeur administrative de la collecte des données. In fine, la question est aussi relative à comment sont utilisées ces données après coup, et revues ou considérées par la HAS. Les données peuvent être présentées dans les renouvellements d’accès précoce ou pour le droit commun, mais je serais intéressée d’avoir la perspective de la HAS, que fait-elle exactement de ces données d’accès précoce ? Les valorise-t-elle dans son évaluation ?

**Sophie Kelley** : C’est une très bonne question. On n’a pas suffisamment de recul pour vraiment appréhender la façon dont on valorise les produits. Dans les premiers renouvellements qu’on a vus, on a quelques données de début d’inclusion, mais au niveau suivi, on n’a pas

encore suffisamment de recul. Mais c’est quelque chose qu’on suit. L’enjeu n’est pas de récolter des données pour ne rien en faire, on suit ça avec intérêt. On ne sait pas dans quelle mesure ça sera utilisé par la Commission de la transparence, sachant que les données du PUT-RD viennent en complément des données des essais confirmatoires qui arrivent au fil de l’eau.

Dans le rapport d’octobre, il y aura quelques chiffres sur le nombre de PUT-RD réalisés. Mais il n’y aura pas d’analyse sur la façon dont la Commission de la transparence dans le cadre du droit commun a utilisé ces données, parce qu’on n’a pas suffisamment de recul.

**Une auditrice** : Quand l’AMM arrive pendant l’évaluation d’accès précoce, le laboratoire dépose une demande d’AP1. Est-ce que l’HAS considère du coup que c’est un AP2 et réduit les exigences du recueil de données ?

**Sophie Kelley** : On a souvent ce cas d’AMM qui est octroyée durant l’évaluation par la HAS. Dans ces cas-là, c’est une décision d’accès précoce post-AMM qui intervient, et on suit nos règles générales sur les protocoles d’utilisation thérapeutique, c’est un protocole allégé pour ce type de produits. Dès que l’AMM est très proche, il faut que les industriels privilégient les pré-dépôt d’AP2, au niveau timing ce sera pareil qu’un pré-AMM qui bascule en AP2, et ça évitera pas mal d’échanges, re-dépôt de nouvelles données. Tout le monde y gagnera au niveau process.

**Sandrine Baffert** : Concernant la mutualisation de données, est ce que la collecte de données, dans le cadre de la mise en place des fameux registres médicament ou registres par pathologie, par exemple celui de la myasthénie, peut être mise en place assez rapidement ?

**Christophe Duguet** : Mais ça ne dépend pas de la HAS.

**Sophie Kelley** : Ça ne dépend pas de la HAS. On n’a pas la main sur la façon dont le recueil sera effectué par les industriels. Donc on a travaillé avec la BNDMR pour offrir un outil qui pourrait centraliser tous les PUT-RD. Typiquement, dans la myasthénie, si la BNDMR avait déjà eu cet outil, on aurait incité fortement les industriels à utiliser la BNDMR. Mais à part inciter les industriels à faire ça, on n’a pas de marge de manœuvre.

**Christophe Duguet** : Pour beaucoup de ces médicaments, on est avec des cibles thérapeutiques limitées. On est avec des situations où, finalement, il y a beaucoup de patients qui sont suivis dans la durée, c’est-à-dire qu’ils sont suivis avant même qu’il y ait des essais cliniques, après dans des essais cliniques et après dans l’accès. Ce qui compte, surtout quand on a peu de patients, qu’on a de l’incertitude et qu’on veut avoir le maximum de données, c’est d’avoir la capacité de pouvoir mixer en permanence toutes ces données, par exemple de pouvoir réglementairement utiliser un registre pour collecter des données de l’accès précoce. Ce ne sont pas les mêmes règles, ce ne sont pas les mêmes données. On a des don-



## Table ronde 1

Procès-verbal des questions/réponses

nées qui sont du domaine de la recherche et on a des données qui sont du domaine du soin. Donc ce ne sont pas exactement les mêmes règles. On ne peut pas les exploiter de la même façon.

Et puis, une continuité entre la période où on est en accès précoce et, comme j'ai dit, puisqu'on est avec des médicaments pour lesquels on sait que de toute façon, bien au-delà de l'AMM, il faudra qu'on continue à collecter des données, il faut qu'on puisse avoir un engagement qui puisse être un engagement dans la durée. Un engagement dans la durée autour d'une infrastructure de collecte de données, ça ne peut qu'être une politique publique. Et aujourd'hui – et ce n'est pas la HAS qui peut le faire – personne n'a autorité pour dire : « Dans telle maladie, c'est un registre unique qui doit tout collecter et qui doit être financé de telle et telle façon ». Comme ça, ça nous permettra de sécuriser cet accès aux données et de pouvoir y voir clair dans la durée, à partir du moment où elle a une base législative pour le faire, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

**Sophie Kelley** : Les beaux exemples qu'on a pu avoir par le passé, ce sont des registres pathologie qui ont été menés de façon conjointe avec un partenariat public/privé. On a eu plusieurs cas d'exemples qui fonctionnent, il y a des méthodes qui ont fait leur preuve et dont il faudrait s'inspirer.

**Pierre Lévy** : *In fine* on peut espérer que les données collectées pendant l'accès précoce soient utilisées par la Commission de la transparence pour l'évaluation du remboursement. Est-ce qu'au moment de l'AP, la Commission de la transparence définit bien les données dont elle aimerait disposer pour définir le PUT-RD ? Comment ça se passe ? Est-ce qu'il y a un caractère obligatoire ? Est-ce qu'on distingue ce qui est absolument nécessaire de ce qui est souhaitable ?

**Sophie Kelley** : Chaque décision d'accès précoce est adossée à un PUT-RD qui est élaboré par la HAS de manière unilatérale. L'industriel dépose un projet de PUT-RD qui est revu, le cas échéant, par la ANSM en pré-AMM, et la HAS propose un PUT-RD de façon unilatérale. L'industriel est obligé de le suivre. Par souci par rapport au terrain, on essaie de limiter au maximum les données qu'on demande. Selon les personnes qu'on a autour de la table, au niveau hospitalier c'est toujours trop, au niveau associations de patients il n'y en a jamais assez. On essaie de trouver un équilibre, en tout cas pour qu'il y ait des données d'intérêt pour nous. Les données d'efficacité, on les demande systématiquement en pré-AMM, parce qu'on estime qu'en post-AMM il y a déjà la preuve d'efficacité en vraie vie. Dans ces données d'efficacité-là, on réduit vraiment le champ à trois variables.

**Pierre Lévy** : Est-ce que le labo peut aller au-delà de ce qui est demandé par la transparence ?

**Sophie Kelley** : On a souvent ces remontées-là des industriels. Notre réponse est oui pour une ou deux variables,

mais pas plus. Certains industriels ont tendance à étoffer leur plateforme de diverses variables, on a eu pas mal d'alertes, surtout au début de la réforme. Clairement, les choses sont que, si pour eux il manquait une donnée d'importance, d'accord, on peut en rajouter une, mais pas plus. Parce que, derrière, on a les établissements de santé qui sont dans la difficulté. On essaie de limiter ça.

**Christophe Duguet** : Mais ils ne sont pas vraiment incités à en mettre beaucoup plus, parce que s'ils en mettent beaucoup plus et qu'ils ne sont pas remplis, ils vont être pénalisés financièrement. La deuxième chose que l'on constate, c'est qu'il y a beaucoup de produits pour lesquels il y a une concomitance, parfois c'est pratiquement simultané entre la demande d'accès précoce et le passage en CT. Donc ce n'est pas dans ce passage en CT que les données vont être utilisées. Et puis dans d'autres cas, même s'il y a quatre, cinq, six mois, on est quand même beaucoup sur des sites thérapeutiques rares. On va avoir très peu de données réellement utilisables. Donc, que ça puisse servir éventuellement au moment d'un renouvellement d'accès précoce, ça, tout à fait. Mais sur le premier passage en CT, il n'y a pas beaucoup de cas où ce sont des données qui vont pouvoir être réellement utilisables.

**Albane Degrasat-Théas** : Pour compléter, cette semaine lors d'un échange avec un laboratoire qui s'est lancé dans un AP2, on a pu sentir une certaine appréhension sur les AP1 en raison du recueil des données, alors qu'ils étaient habitués aux ATU. Donc, il va être très intéressant de suivre l'impact de la réforme en distinguant bien les AP1 des AP2. Finalement, il ne faut pas oublier qu'il n'y a pas que l'AP2, il y a aussi l'AP1. À titre d'illustration, je vous rapporte la remarque que m'a récemment faite un étudiant au sujet des AP : « Mais en plus, ça permet aussi l'accès avant l'AMM. » Oui, et même à la base ça a été fait pour ça ! Enfin, la question des calendriers de dépôt de dossiers et des enjeux qui ne sont pas du tout les mêmes en fonction des acteurs n'est pas à négliger, elle peut amener à des situations compliquées, comme rattraper des données encore incomplètes alors que la plateforme permettant la saisie a été clôturée.

**Un auditeur** : Depuis le début de la réforme, il y a eu 32 refus, et la majorité du critère soumis c'est qu'il existe déjà un traitement approprié et, assez logiquement derrière, la mise en œuvre est différée. La question est : est-ce qu'il y a implicitement une hiérarchie entre critères, et est-ce que vous jugez aujourd'hui que les critères correspondent bien à la réalité ?

**Sophie Kelley** : Ce sont des critères cumulatifs, il suffit qu'il y en ait un qui ne soit pas rempli pour retoquer l'accès précoce. Dans le rapport, on a détaillé tous les cas de refus en distinguant les cas de figure. Il n'y a eu aucun refus uniquement sur le critère maladie rare. En revanche, il y en avait sur les trois autres critères, seuls ou associés. Ce sont des critères légaux, donc on est obligé de se conformer et de les évaluer un à un. Après, est-ce que ça correspond à la réalité ? Si on avait eu la plume, on les aurait probablement détaillés de façon un peu dif-

férente, mais on doit se conformer et répondre point par point à ces critères-là. La doctrine de la HAS sur les accès précoces détaille un peu ce qu'on attend de chacun des sous-critères.

**Christophe Duguet** : Il y a eu combien de situations ? Parce qu'on a eu l'impression qu'au début il y a eu beaucoup de divergences d'appréciation entre la Commission de transparence et le collège, c'est-à-dire de situations où le collège a désavoué la Commission de transparence.

**Sophie Kelley** : Désavoué peut-être pas, en tout cas une lecture de la doctrine un peu différente. C'était surtout le

cas au début, le choix de la HAS d'afficher une doctrine avant même de commencer l'exercice était peut-être un peu ambitieux. C'est le choix qui a été fait pour des raisons de prévisibilité pour les patients, pour les industriels. À l'usage – et on s'y attendait un peu – il s'avère que la doctrine n'était pas assez précise sur certains points, et l'appréciation de certains points par le collège et par la CT divergeait. C'est pour ça qu'on a fait évoluer la doctrine de la HAS en avril 2022, et depuis cette clarification il y a beaucoup moins de divergences CT/collège. Donc vraiment, les points de doctrine qui ont été éclaircis ont permis qu'on parle tous de la même chose. Je n'ai pas le chiffre en tête, mais la tendance descend en pic. ■

## TABLE RONDE 2

Perspectives : pistes d'amélioration et expériences étrangères

# INTRODUCTION

Pierre Lévy

*LEDa[LEGOS], Université Paris-Dauphine, PSL Research University*

Il s'agit dans cette seconde Table ronde de tracer quelques perspectives pour aller au-delà de la situation courante telle qu'elle a pu être caractérisée au cours de la Table ronde précédente. Pour cela, le recours à des comparaisons internationales présente un double intérêt :

- D'une part, on peut rechercher des pistes d'amélioration, éventuellement sur la base d'expériences étrangères, ce qui sera abordé au cours de la première partie de cette Table ronde. Pour cela, nous allons avoir les contributions de Valérie Paris, revenue à l'OCDE comme Senior Policy Analyst, après trois ans à la présidence de la CEESP, et Éric Baseilhac, médecin de formation et

Directeur des Affaires Économiques Internationales et Publiques au Leem depuis près de 10 ans.

- D'autre part, on peut se demander s'il ne faut pas reconnaître les vertus du mécanisme d'accès précoce et prendre la mesure de l'avantage de ce qui se fait en France par rapport à ce qui se passe à l'étranger. Deux intervenantes nous donneront leur point de vue sur cet éventuel avantage français, à savoir Joëlle Asmar, consultante senior chez IQVIA depuis cinq ans et coordinatrice du groupe de travail Accès précoces de l'AFCROs, et Diane Cosset, depuis 12 ans chez Simon-Kucher&Partners, où elle est Partner depuis trois ans dans la division Life Science. ■

## ACCÈS PRÉCOCE AUX TRAITEMENTS/AUX MARCHÉS. EXPÉRIENCES ÉTRANGÈRES

Valérie Paris

*Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)*

**Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :**  
<https://www.ces-asso.org/wp-content/uploads/2024/03/Valerie-PARIS.pdf>

L'OCDE n'a pas spécifiquement travaillé sur l'accès précoce. J'ai donc cherché les informations en benchmark international, mais elles ne sont pas faciles à trouver. Certains tableaux indiquent que l'usage compassionnel, ou l'accès par cohorte, existe dans tel pays. Mais on ne sait pas toujours le nombre de médicaments et de patients concernés, ni le type de financement. Malgré tout, j'espère que vous trouverez mes recherches pertinentes parce qu'elles ont trait à l'accès le plus précoce possible aux médicaments.

Pour commencer, voici une perspective mondiale. Ensuite nous détaillerons trois pays. Dans le rapport de l'EFPIA, on note qu'en 2021 l'Amérique du Nord, essentiellement les États-Unis, comptent pour la moitié des ventes mondiales de médicaments. Un quart concerne l'Europe, puis viennent la Chine, le Japon et le reste du monde.

Quelques données sur les autorisations de mise sur le marché.

Le délai d'instruction des dossiers de demande d'AMM par la FDA, l'agence américaine, est de 245 à 320 jours. Les dossiers de demande d'AMM sont déposés auprès de l'EMA un peu après la FDA. Le temps de traitement est significativement plus élevé que celui de la FDA.

Le producteur de données a aussi choisi des agences japonaises, canadiennes, suisses et australiennes. Il y a un décalage concernant les dates de dépôt de dossiers et le temps nécessaire pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

Repassons maintenant aux données mondiales. Concernant les nouveaux médicaments approuvés entre 2016 et 2021, les États-Unis représentent 65 % des ventes mondiales. Les médicaments sont acceptés bien plus tôt aux États-Unis qu'en Europe et partout ailleurs, parce qu'ils sont prêts à les payer très cher. C'est donc d'abord là-bas que l'industrie pharmaceutique collecte ses revenus sur des nouveaux produits.

Cette vision globale permet d'apprécier la pression qui s'exerce sur l'accélération de la mise sur le marché. D'ailleurs, on a beaucoup parlé d'accès précoce au traitement, mais moi je parle parfois d'accès au marché, parce que, ne nous leurrions pas, c'est bien de cela dont il s'agit quand on parle d'incitations pour les laboratoires pharmaceutiques.

Concernant l'autorisation de mise sur le marché, les chiffres concernant le nombre de procédures accélérées par rapport au nombre de procédures normales à l'EMA, à la FDA et dans d'autres agences, présentées par cette

institution, sont peut-être discutables parce qu'on en trouve d'autres, moins élevés. Tout dépend de ce que l'on considère comme accéléré ou non. Toujours est-il que la pression pour réduire le temps d'instruction des dossiers par les agences est assez forte. Il s'est globalement réduit un peu. Et il est significativement moins long pour les procédures accélérées que pour les procédures normales. Malgré tout, il est à peu près de 250 jours à l'EMA, et de 300 à la FDA.

Aujourd'hui, nous voulons surtout parler du temps qu'il faut pour obtenir un prix et un remboursement. Je vous présente la version 2022 de l'indicateur WAIT, le graphique que l'EFPIA produit depuis plusieurs années et qu'elle utilise auprès des décideurs comme un instrument de persuasion pour parler d'accès des patients aux médicaments ou d'accès au marché, suivant la perspective dans laquelle on se place. Puisqu'on ne parle que des délais légaux de l'accès au droit commun, la France n'est pas très bien placée, entre la République tchèque et l'Estonie ; parfois elle était encore moins bien classée, près de la Bulgarie. Je dois avouer que, personnellement, ce classement me laissait totalement sceptique, et même incrédule, par rapport à ce que je sais de ce qui se passe dans le monde. Toujours est-il que ce graphique est utilisé comme argument pour obtenir des accélérations de prise en charge du médicament. L'Allemagne est évidemment le premier pays, on verra tout de suite pourquoi. L'Angleterre arrive en six ou septième position, et la France est au milieu du classement, un peu loin dans ses délais réglementaires.

**Parlons de l'Allemagne.** Un accès précoce pré-AMM existe, mais ce n'est pas ce qui est le plus intéressant, ni pour l'industrie ni pour les patients. Ce qui intéresse l'industrie, c'est l'accès direct. Dès qu'une autorisation de mise sur le marché de l'EMA est accordée et que le laboratoire est prêt à commercialiser son médicament, il le fait et celui-ci est remboursé immédiatement. Il n'y a pas de listes positives, seulement des listes négatives dans ce pays. Sauf exception, un médicament mis sur le marché est donc remboursé. Dans les six mois qui suivent, il est évalué par l'équivalent de la HAS. Bien que l'institution soit assez différente, c'est le même principe, avec un bénéfice additionnel évalué dans les six mois. Ensuite, cette institution donne son avis pour indiquer le bénéfice thérapeutique ajouté, une échelle à six modalités comme notre ASMR. Une négociation de prix prend place alors, avec des critères peu définis. À la fin, le prix doit être « raisonnable » au regard du bénéfice thérapeutique ajouté, laissant une certaine marge de manœuvre aux uns et aux autres. Les médicaments orphelins sont exemptés de cette évaluation.

Voici des données assez rares concernant l'issue des négociations de prix. L'étendue des baisses de prix négociées après la mise sur le marché est autour de 20 à 30 % selon les médicaments. Mais parfois le pourcentage de réduction peut aller à 70 ou 80 %. D'ailleurs, quelques produits ont quitté le marché allemand dans les dernières semaines. Avant, ce n'était pas très fréquent, mais

maintenant ça peut arriver. Il s'agissait plutôt des équivalents d'ASMR V, des produits pour lesquels les autorités allemandes n'étaient pas catastrophées qu'ils quittent le marché, si je peux me permettre l'expression.

En 2023, une loi de stabilisation financière est votée. En effet, les dépenses de médicaments augmentent en Allemagne, en particulier celles consacrées à ces médicaments innovants. Tous les autres sont dans des groupes de référence, le prix est donc indexé par classe, ce qui pose moins de problème. La période de prix libre a été réduite d'un an à six mois. La négociation peut prendre un peu plus de temps, mais l'effet est rétroactif avec versement des remises sur la différence. On a donc une perte sur la négociation du prix. On aura plus d'accords. Les modalités de négociation du prix en fonction de l'équivalent de « l'ASMR » ont changé et se sont durcies. L'exemption pour les orphelins a été réduite à ceux dont le chiffre d'affaires est inférieur à 30 millions. Bref, un certain nombre de mesures visent à réduire l'impact de cet accès direct sur les dépenses allemandes.

### **Ensuite, parlons de l'Angleterre et du pays de Galles.**

Le processus de prix et de remboursement vous est probablement assez familier. NICE fait une sélection des médicaments pour lesquels il va réaliser une évaluation coût-efficacité. Différents dispositifs existent pour les différents types de médicaments, ce ne sont pas les mêmes commissions ni les mêmes critères de jugement. Mais au bout du compte, on regarde le *ratio* coût-efficacité. Soit ça marche, c'est recommandé, on peut l'acheter, c'est l'équivalent de notre remboursement en droit commun. Soit ça ne marche pas du tout, on n'est pas en-dessous du « plafond » d'ICER, (équivalent de RDCR). On est toujours à 20-30 000 £/QALY, mais ça peut aller jusqu'à 100 000 £ pour des thérapies très spécialisées. En plus, un ajustement se fait en fonction de la sévérité, avec des mesures très codifiées. Il peut aller jusqu'à 300 000 £/QALY pour des produits particuliers. Si on ne remplit pas ces conditions, on n'est pas recommandé, et on ne peut pas être financé par le NHS. Pour certains produits, l'incertitude sur les bénéfices ne permettent pas d'évaluer l'ICER.

En 2010-2011, un *Cancer Fund* a été créé pour tous ces produits dont l'ICER est trop incertain. Il s'est vite avéré complètement explosif. En 2016, le système a été changé, le nouveau *Cancer Fund* est encore très codifié et concerne les produits avec un ICER incertain, mais le plan de développement des données va permettre d'en savoir plus au bout de quelques mois. Un délai pour fournir ces données est fixé à l'entreprise. Au début, il ne pouvait pas être supérieur à deux ans, et je pense que c'est toujours le cas. Ensuite, on réévalue et on regarde ce qu'on fait avec ces médicaments financés par le *Cancer Fund* pendant maximum deux ans. Depuis 2016, le fond dédié est plafonné à 340 millions de livres par an, tous les ans. Il n'y a pas d'augmentation, il n'y a pas d'adaptation en fonction des produits qui arrivent (*horizon scanning*). Le principe est que n'importe quel produit méritant de rentrer dans ce fond avec les critères définis peut y ren-

trer. S'il y a beaucoup de produits, il faudra verser des remises, puisque le fonds total est plafonné. Cela permet de garder une contrainte budgétaire sur cette enveloppe définie, du même type que ce que l'on a dans le PLFSS. Si on absorbe tout en cancer, des économies sont faites sur tout le monde, il faut donc juguler cette dépense.

Depuis 2016, 96 produits sont passés par là, traitant 218 cancers pour 80 000 patients. Le modèle anglais permet d'avoir des chiffres et de savoir de quoi on parle. Une étude récente a considéré que 87 % des 24 premiers produits sortis ont été acceptés pour un remboursement en droit commun. C'est donc la majorité des cas. Évidemment, c'est plus compliqué quand ça ne passe pas la barre. Cette étude montre aussi qu'on a utilisé peu de données en vie réelle pour la réévaluation des produits. C'était plutôt la maturation des essais en cours qui a permis de procéder à cette validation.

En 2022, le même type de fonds a été créé pour les médicaments innovants non oncologiques. Tous ces médicaments méritent quand même d'être là ; même s'il y a une incertitude, on sent qu'on pourra la régler. Le même principe et le même plafond existent pour les médicaments innovants, avec pour différence une durée maximum de cinq ans.

**En Italie**, il existe des dispositifs d'accès précoces en tout genre. Mais on a du mal à voir combien de patients et de médicaments sont concernés. Le médicament suit un

long processus de prix et remboursement pour entrer sur la liste nationale. Ensuite, l'entrée sur les listes des régions peut prendre encore un certain nombre de mois. Là aussi un dispositif a été créé en 2017 pour donner l'accès à des médicaments innovants définis par des critères d'inclusion, à savoir : un besoin non couvert, un bénéfice thérapeutique ajouté et une qualité de la preuve. Cela donne un accès immédiat aux marchés régionaux financé par le niveau central pour une durée de 36 mois maximum. La contrainte budgétaire définit un plafond de 500 millions d'euros, avec des reversements de remise comme ce qu'on trouve en Angleterre. En janvier 2022, il y avait un fonds cancer, et un fonds pour les innovations « non cancer ». Puis les deux ont été fusionnés pour donner un peu plus de fongibilité aux enveloppes. Le fonds a été augmenté pour les années à venir.

Je m'arrête là, parce qu'on n'a pas beaucoup de preuves ni de résultats en termes d'impact. Pour les industriels, c'est du revenu plus précoce. C'est aussi un affichage de prix libre et de remboursement qu'on peut faire valoir dans tous les autres pays, puisque le *benchmarking* international est vraiment de rigueur, et des pays comme la France ou l'Allemagne sont référencés par de nombreux états. On peut donc afficher le prix facial, y compris auprès des investisseurs. Le petit *aléa*, c'est que les prix nets sont connus *a posteriori*. C'est aussi vrai une fois le prix et le remboursement obtenus avec un accord sur les résultats cliniques, sur les volumes. Finalement, cet inconvénient n'est pas spécifique à ces dispositifs. ■

## Éric Baseilhac

*Les Entreprises du médicament (Leem)*

Les propos de Valérie Paris sont particulièrement intéressants parce qu'on a rarement l'occasion d'avoir une vision pano scopique comparative internationale. Même si les procédures montrées ne sont pas toutes des procédures d'accès précoce proprement dites, il est bien de les mettre en perspective.

Pour ma part, j'ai décidé de centrer mon propos sur le système français. Je ne vais pas revenir sur le principe de la réforme de l'accès précoce évoqué dans la première Table ronde. L'industrie considère que c'est une bonne réforme à laquelle, c'est assez rare pour ne pas être salué, elle a été largement associée.

Aujourd'hui, le recul de deux ans permet de faire un retour d'expérience. Commençons par dire que ce n'est pas un drame d'avoir des propositions d'amélioration à faire au bout de deux ans d'une réforme extrêmement ambitieuse. C'était attendu à l'avance, et ce sujet doit s'évoquer en toute constructivité.

Trois points méritent qu'on se penche de nouveau sur l'ouvrage dans l'objectif de l'améliorer.

**Le premier point n'est peut-être pas le plus important**, mais c'est parfois le plus difficile à faire : simplifier. Alors que la réforme s'était déjà donné cet objectif, deux ans plus tard, on se rend compte qu'il conviendrait de passer une « deuxième lame » de simplification. Concernant le nombre de dépôts de dossiers d'abord : après la demande d'octroi, les entreprises doivent déposer un nouveau dossier à l'obtention de l'AMM, puis un autre à chaque date anniversaire de la demande initiale. Ces dossiers sont déposés parfois à quelques semaines, ou quelques mois, d'intervalle pour dire la même chose. Peut-être pourrions-nous soulager la charge de travail de la HAS en allégeant ce calendrier.

Le deuxième sujet de simplification concerne ce que j'appelle les données superfétatoires. Quand on crée une réforme, il est tentant de demander aux industriels de livrer beaucoup de données dans leurs dossiers. Les dossiers de demande d'octroi d'accès précoce



interrogent sur une foultitude de données économiques (comme les perspectives de ventes aux États-Unis) qui n'ont rien à voir avec les critères sur lesquels va reposer la décision. Ces données, superfétatoires, sont difficiles à obtenir des « Corporates », et occasionnent des retards à la sollicitation d'un accès qui se veut précoce.

**Le deuxième point d'amélioration est fondamental : il concerne les impasses d'accès.** On pouvait d'ailleurs s'y attendre. Avec 2 ans de recul, on découvre que la réforme de l'accès précoce laisse sur son chemin des situations d'impasses. Je n'en pointerai qu'une, parce qu'elle a été remontée par la presse. Elle concerne ces médicaments en accès précoce qui, sur la foi d'une forte présomption d'innovation et d'un besoin élevé, ont bénéficié d'un enregistrement accéléré (*fast-track*) de sorte qu'au moment d'être évalués par la Commission de la transparence, leur dossier ne dispose pas encore de données comparatives nécessaires à l'attribution d'une ASMR (en oncologie, c'est plutôt bon signe quand les données de survie globale tardent à venir). Dans ces situations, la Commission, dans le parfait respect de sa doctrine, leur attribue une ASMR 5... qui signifie de facto l'impossibilité de les financer à l'hôpital par la liste en sus et des conditions de prix inacceptables pour les industriels.

On peut se féliciter que la mission Borne sur le financement et la régulation ait pointé ce sujet, ce qui a attiré l'attention du Gouvernement. Dans le prochain PLFSS une solution devrait être proposée. Le Leem souhaite qu'elle s'inscrive dans le cadre de l'accès précoce

qui permet, par le statut de prise en charge qu'il confère (avec un prix et des remises), d'attendre la production de données avant de procéder à l'évaluation. Bien sûr, il est légitime que l'industriel s'engage à produire les résultats des essais comparatifs à un terme précis qui pourrait être encadré par la loi.

**La problématique du recueil des données en vie réelle est le troisième point majeur d'amélioration.** La procédure d'accès précoce a été regardée par les industriels et par les Pouvoirs publics comme une opportunité formidable pour générer des données en vie réelle sur les médicaments. Le bilan que l'on peut faire au bout de 2 ans sur le recueil de ces données est, hélas, décevant. Fin 2022, les taux de complétude qu'a rapporté le Leem passe de 92 %, pour la première fiche à remplir par les médecins, à 40 %, pour les fiches intermédiaires. Il y a une grande hétérogénéité en fonction des types d'établissements : les CLCC font mieux que les CHU, qui font mieux que les centres hospitaliers généraux.

L'identification des causes est complexe. Le temps médical est le sujet majeur. Il faut aller sur place pour se rendre compte. La sur-administration du processus dissuade et ne s'insère pas dans le temps de la consultation. Le Leem a proposé qu'une partie des financements qu'il alloue aux établissements soit utilisée à financer des TECs (techniciens d'études cliniques). Mais, s'agissant d'études observationnelles, il conviendrait de changer la loi. L'autre sujet concerne évidemment les bases de données. Il faut utiliser au maximum celles déjà existantes et travailler à l'interopérabilité pour simplifier le système. ■

## L'ACCÈS PRÉCOCE, UNE FORCE DU MODÈLE FRANÇAIS

Diane Cosset  
*Simon-Kucher & Partners*

Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :  
<https://www.ces-asso.org/wp-content/uploads/2023/09/DIANE-COSSET.pdf>

**J**e suis ravie d'avoir été invitée à participer à cette Table ronde. Je travaille chez Simon-Kucher, où on accompagne les laboratoires pour l'accès au marché. Bien entendu, l'accès précoce fait partie intégrante de ces discussions. Pour ne pas répéter ce qui a déjà été dit, je vais me concentrer sur la vision laboratoire et ce qui est lié au prix.

Pour commencer, comme mentionné précédemment, je pense que ce système d'accès précoce en France est vraiment une force très importante. Je parle ici de l'accès précoce avant autorisation de mise sur le marché. Quand on parle de l'accès précoce après autorisation de mise sur le marché, d'autres pays font mieux que nous, avec des délais beaucoup plus courts, notamment l'Alle-

magne. Mais on est précurseur en termes de mise sur le marché avant l'AMM. Il n'y a pas vraiment d'autres pays européens qui permettent un accès à autant de patients, et qui soit formalisé comme ce qu'on a aujourd'hui. L'Allemagne, l'Espagne et la Grande-Bretagne proposent des accès compassionnels avant autorisation de mise sur le marché qui correspondent à un nombre de patients très faible. Et les médicaments sont mis à disposition à titre gracieux par les laboratoires. L'accès est donc beaucoup plus limité.

L'Italie est une autre exception. Son système se rapproche de celui de la France par sa complexité, avec beaucoup de modèles d'accès précoces différents. Il y a la loi 648, le fonds 5 %, et d'autres modèles permettant

un accès précoce pré-AMM. Mais ils ne sont pas aussi favorables qu'en France, notamment sur les aspects prix et financement. En France, cet accès précoce avant AMM bénéficie d'un prix libre pour le laboratoire, ce qui est un vrai avantage pour lui, et une prise en charge à 100 %. Il s'agit réellement d'une incitation pour que les médicaments arrivent sur le marché et soient accessibles aux patients. Bien entendu, ces dispositifs sont soumis à la remise annuelle et au débouclage.

Dans le modèle italien, les prix sont négociés avec l'AIFA pour la loi 648. C'est intéressant parce que ce n'était pas le cas avant deux ou trois ans, mais une réforme a été mise en place. Il faudrait continuer à regarder ce qui se passe en Italie par suite de celle-ci. Beaucoup de laboratoires ont soulevé des incertitudes liées à ces négociations avec l'AIFA pour des produits en accès précoce. Comme on le voit en France, on n'est pas sûr de leur efficacité ni de l'évaluation. Il est très difficile de négocier le prix de ces médicaments avant l'autorisation de mise sur le marché. Maintenant, les laboratoires ont davantage tendance à faire appel à un accès nominatif via le fonds 5 %, plutôt que d'aller négocier leurs produits avec l'AIFA dans le cadre de la loi 648. Le modèle français est donc vraiment plus favorable.

La réforme de 2021 a aussi amené des améliorations. Notre Table ronde cherche des pistes de réflexion pour améliorer le système, je vais donc développer les problématiques notées dans le cadre des échanges avec les laboratoires.

En voici quatre.

- La première concerne ce fameux prix libre. Il est clairement favorable, mais il crée aussi une problématique du niveau auquel on doit le fixer. Au moment de l'accès précoce d'un médicament, il y a énormément d'incertitudes pour ce qui est des résultats cliniques, du potentiel de prix en France, mais aussi dans les autres pays européens, de l'impact de ce prix dans les négociations avec le CEPS, et de l'impact sur les autres pays européens. Cela demande beaucoup d'anticipation de la part des laboratoires. Certains sont inquiets de mettre un prix trop bas ou qui impacte négativement les autres pays européens. La décision de l'accès précoce est parfois retardée, le produit est donné à titre gracieux, ou les prix évoluent pour s'adapter aux nouvelles connaissances des résultats des essais cliniques. Ces évolutions de prix se voient dans les deux sens. Par exemple, juste avant sa publication en Allemagne, la filiale française va augmenter son prix accès précoce en France, pour se mettre au même niveau que le prix allemand. Ou, après la publication de résultats d'essais cliniques décevants, le laboratoire sait qu'il ne pourra pas atteindre les ambitions de prix initial, il baisse donc le prix en accès précoce.

Ces prix libres ont été comparés aux prix allemands, et on remarque que, sur la première année, on est globalement très aligné. Ce n'est pas une surprise, la

volonté des laboratoires d'avoir une cohérence de prix est confirmée. Cette analyse a été faite sur tous les prix en accès précoce publiés après la réforme. En juillet 2021, et pour 40 % des produits, il y a parité entre le prix accès précoce en France et en Allemagne.

- La deuxième problématique est liée aux provisions et à l'incertitude des laboratoires quant au montant de remise de débouclage payé une fois le prix net négocié. Certains laboratoires sont tombés des nues en entendant le potentiel de prix que le CEPS était prêt à payer au regard de celui de certains comparateurs, qui peut être déconnecté des prix faciaux dont les laboratoires ont connaissance. Il y a un risque financier pour certains laboratoires, et notamment pour les plus petits. Cette anticipation est donc importante. La réforme de 2021 a répondu en partie à cette problématique, en lissant les remises avec ces fameuses remises annuelles, ce qui est payé annuellement étant déduit de la remise de débouclage. Il évite à certains laboratoires d'avoir à payer tout d'un coup. C'est un point positif.

Mais le point délicat est que les taux de remises annuels sont publics (appliqués par tranche de chiffre d'affaires), ils sont regroupés dans un tableau officiel. C'est très bien pour les filiales françaises, parce qu'on est au courant et on peut donc les estimer et les anticiper. Mais ça signifie que les autres pays peuvent le faire aussi. En Allemagne, le GKV-SV, qui négocie le prix des médicaments, est très fort pour aller chercher ces informations. Quand les filiales allemandes soumettent leur dossier de remboursement, elles communiquent les ventes dans les autres pays, et notamment celles dans le cadre de l'accès précoce en France. De par les ventes en France, l'Allemagne pourrait donc estimer la remise annuelle payée par le laboratoire. Et du coup, au lieu de se référer au prix facial publié par la filiale française, elle pourrait se référer au prix facial moins cette remise annuelle. Ce risque important est soulevé aujourd'hui par beaucoup de laboratoires.

- Concernant les délais, les laboratoires s'interrogent sur celui de soumission de leur dossier, parce que s'engager dans un modèle d'accès précoce signifie s'engager à soumettre son dossier de demande d'inscription au titre du droit commun sous un mois après l'autorisation de mise sur le marché, pour obtenir un remboursement conventionnel. Ça peut paraître court pour certains laboratoires, qui voudraient attendre d'avoir des données additionnelles afin de présenter un dossier plus robuste. La question de l'incitation ou non à aller vers un modèle d'accès précoce est donc posée.

La durée des négociations de prix avec le CEPS est un autre impact. Avant 2021, les statistiques montraient que les durées des négociations étaient plus longues pour tous les produits sous ATU. On attend les statistiques dans le rapport annuel du CEPS, mais on n'observe pas d'amélioration à notre niveau. Les durées de négociation restent extrêmement longues, parce que les incitations à clore les négociations sont limitées.

Finalement, les patients ont accès, et le laboratoire continue à avoir des revenus. Que ce soit du côté CEPS ou du côté laboratoire, les négociations traînent donc en longueur. Je pense qu'il faudrait trouver des pistes d'amélioration sur ce sujet.

- Le dernier point, que j'ai appelé le « prix de référence », a trait à l'impasse mentionnée par Éric Baseilhac. Quand il n'y a pas de remboursement, ou que le produit n'arrive pas à avoir son autorisation de mise sur le marché, ou qu'il est évalué par la Commission de la transparence mais obtient un SMR insuffisant, ou une ASMR V et qu'il n'est pas sur la liste en sus, que se passe-t-il ? Officiellement, le CEPS peut déterminer un prix de référence. La remise de débouclage sera déterminée vis-à-vis de ce prix de référence, qui peut être extrêmement bas. Le risque financier étant vraiment

non négligeable pour certains laboratoires, il est aussi pris en compte dans les décisions d'accès précoce.

Pour conclure, je pense que ce système est excellent, il faut le garder. Mais il faut faire attention à ces choses et les améliorer. Une piste de réflexion serait d'aider les laboratoires à anticiper le potentiel de prix final du médicament, notamment pour des laboratoires biotechs aux US. Ils n'ont aucune idée des prix nets en France, dans les aires thérapeutiques. Il serait bon de prévoir des rencontres précoces avec le CEPS – non pas ce qu'on voit en Italie avec des négociations en amont avec le CEPS, ce ne serait pas une bonne idée – mais pour discuter de ce potentiel de prix final, et avoir au moins des ordres de grandeur partagés par le CEPS. Cela pourrait répondre en partie à ces incertitudes et permettre d'accélérer les négociations post-AMM. ■

## QUELS MÉCANISMES INCITATIFS POUR FAVORISER L'ACCÈS PRÉCOCE DES PATIENTS AUX TRAITEMENTS ?

Joëlle Asmar

Groupe de travail Accès Précoce de l'AFCROs

**Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :**  
<https://www.ces-asso.org/wp-content/uploads/2023/09/Diapo-ASMAR-Joelle.pdf>

Les données en vie réelle prennent de plus en plus d'ampleur, et elles ont un impact potentiel sur le taux de remboursement d'un traitement. Ces études vont collecter des données de qualité permettant de répondre à plusieurs objectifs :

- Évaluer l'impact sur la qualité de vie des patients.
- Évaluer l'impact organisationnel sur l'introduction du médicament.
- Évaluer l'utilisation des ressources de soins et de santé.
- Définir la population rejointe.
- Évaluer l'efficacité de l'utilisation du produit en vie réelle.

La réforme LFSS 2021 a chamboulé le monde des accès précoces et a causé une refonte de tout le système. À cette occasion, la HAS a publié sa doctrine en reprenant certains des objectifs déjà cités. Elle met notamment l'accent sur la qualité des données et sur le fait de faire participer des patients à la collecte de données *via* des questionnaires de qualité de vie. Elle mentionne aussi la réutilisation potentielle des données collectées dans le cadre des accès précoces, par exemple avec un *linkage* au SNDS. Finalement, cette réforme est une opportunité permettant de collecter des données de vie réelle dans le cadre des accès précoces.

Cette nouvelle réglementation donne accès à de nouvelles opportunités. Côté données patients, la HAS

recommande d'impliquer le patient dans cette collecte. Il est la première personne concernée par le traitement et par la pathologie, et pourra faire part de son ressenti. Certains points doivent être pris en compte pour pouvoir mettre en place un accès précoce avec un questionnaire. On se demandera s'il est spécifique ou générique, s'il y a des droits d'auteur ou pas, et s'il y a des délais et des coûts à anticiper. Évidemment, les questionnaires seront en français et validés.

Il est important de noter que, jusqu'à aujourd'hui, les patients sont très réticents sur l'utilisation des questionnaires électroniques, et on se demande pourquoi. Je crois que dans la salle on a tous des smartphones. Même mon fils utilise mon téléphone avec aisance, donc je ne vois pas pourquoi des patients ne pourraient pas utiliser un téléphone ou une tablette. On encourage vivement l'utilisation de tels outils afin d'améliorer la qualité et la collecte de ces données précieuses. En utilisant un ePRO (*electronic Patient Reported Outcome*), on peut notamment mettre en place des *reminders* (rappels) pour que les patients puissent remplir les données à des visites précises. Le centre et les médecins prescripteurs peuvent avoir un *dashboard* qui leur permettra de suivre le remplissage de ces données et de relancer les patients si besoin.

Le chaînage des données au SNDS présente aussi une nouvelle possibilité. Les données de qualité de vie vont être associées au fardeau de la maladie. Il faudra anticiper le cadre réglementaire, puisqu'il y a un certain délai pour avoir accès aux données du SNDS, la qualité des données et l'information des patients sur la réutilisation de leurs données, sans quoi il n'est pas possible de les réutiliser.

Le chemin entre les résultats d'un essai pivot et la mise sur le marché au niveau du point « *Start* » est long. Il faut donc potentialiser et commencer la collecte de données dès l'accès précoce. C'est une opportunité qui va nous permettre de commencer à collecter des données en vie réelle. Lors de l'AP1, (accès pré-AMM), on doit garder en tête la collecte des questionnaires de qualité de vie. Il faudrait suivre la qualité des données, et ce point reste vraiment compliqué. Mais en comparant par rapport aux ATU et le système AP, on constate que la qualité de la collecte des données est bien meilleure.

Il faut mettre en place des leviers, tels que des plateformes électroniques qui vont permettre d'améliorer la qualité, parce qu'il y aura moins de données manquantes et moins de données aberrantes. La mise en place de conventions plus faciles à la signature, et plus claires et plus justes au niveau du calcul des dédommagements, est un projet qui est toujours en cours d'amélioration avec la DGOS. Et il faut penser à l'information des patients dès l'AP1 pour le potentiel futur enrichissement des données, plutôt que de les réinformer tout au long de l'AP de façon régulière. On risquerait de les perdre.

Une fois que l'AP1 est lancée, les démarches réglementaires pour l'enregistrement au SDNS doivent être faites de même, puisque le délai entre la demande et l'obtention des données est de 18 mois environ. Une fois l'AMM obtenue, on passe en AP2, accès post-AMM. À ce moment-là, on peut débiter l'enrichissement. Pour aller un peu plus loin, on peut même greffer une étude non interventionnelle sur l'AP2. Elle permettra de collecter plus de données, puisque les fiches sont nettement réduites dans le cas des AP2. Dans le cadre d'une NIS,

d'une équipe non interventionnelle, on collectera plus de données de qualité, parce que les centres sont payés différemment, tout comme un essai clinique. On pourra envoyer sur place des ARC pour améliorer la qualité des données et pour faire de la saisie. L'idée est d'anticiper les besoins de données en vie réelle dès le tout début de la mise en place d'un accès précoce. On arrivera à un point « *Start* » avec 80 % d'un plan de génération de données déjà réalisé.

Mais est-il possible d'intégrer nos AP français dans un plan international ? À première vue, on dirait que non, puisqu'il y a des freins. Les données collectées finales étant décidées par la HAS, on n'a pas la main dessus, ni sur le plan d'analyse statistique. En France, on ne peut pas faire de *monitoring* sur centre dans le cadre des accès précoces, puisque ce n'est pas couvert par le code de la santé, ce qui n'est pas forcément le cas des autres pays. Il nous semble aussi compliqué d'intégrer les données françaises dans un rapport AP, vu que les objectifs ne sont pas forcément les mêmes. Et quand la collecte des données se fait *via* une plateforme électronique dans le cas des accès précoces, celle-ci doit être dotée de la connexion passerelle, ce qui n'est pas forcément le cas des autres plateformes internationales.

Pour lever ces freins, il serait intéressant de greffer une étude non interventionnelle sur l'accès précoce. Cela permettra d'ajouter des données répondant aux objectifs globaux de l'EAP, et d'améliorer la qualité, puisque le *monitoring* sera possible. Il sera donc possible aussi d'analyser des données supplémentaires pour répondre aux objectifs globaux.

Pour conclure, il faut potentialiser la collecte des données en accès précoce. Pour cela, dès le départ, il faut ajouter l'enrichissement, une NIS, des questionnaires de qualité de vie, pour obtenir un gain de temps, d'argent et des données cohérentes qui s'ajoutent les unes aux autres, plutôt que de lancer deux ou trois études séparées, avec des résultats qui ne vont pas forcément dans le même sens. ■

## TABLE RONDE 2 : PROCÈS-VERBAL DES QUESTIONS/RÉPONSES

Modérateur : Pierre Lévy

LEDa[LEGOS], Université Paris-Dauphine, PSL Research University

**Pierre Lévy** : Malgré ce que tu viens de dire, Éric, au regard des expériences européennes, on peut dire qu'aux adaptations nécessaires près, le système français est quand même bien né par rapport à ce que nos partenaires européens ont pu faire, et qu'on n'a pas raté une opportunité majeure de définir un système complètement différent. Dans ce que tu présentais, Valérie, je n'ai

pas eu l'impression de trouver une alternative absolument formidable. Est-ce que de ce point de vue là on ne doit pas arrêter de faire du *French bashing* en disant qu'on fait toujours pire que les autres ?

**Valérie Paris** : En tous cas, du point de vue de l'accès pour les patients, et même pour les industriels, quand on

rencontre des gens qui sont des payeurs d'autres pays, ils nous disent que l'industrie vient réclamer un accès précoce à la française auprès de leur pays. Donc j'en déduis que c'est un système qui est relativement intéressant pour les industriels, et pour les patients évidemment. Mais on n'a pas toutes les données qui permettent de faire toutes les comparaisons, médicament par médicament, type de maladie par type de maladie. Malgré tout, il me semble qu'il est assez intéressant.

**Éric Baseilhac :** Je vais faire un contrepoids volontaire, parce que ça nourrit le débat. Je souscris complètement à ce que Valérie a dit bien sûr, mais si on veut faire le tour du problème, il faut aussi mettre en perspective. L'accès précoce au départ, c'est quand même un système qui est fait pour répondre à l'impéritie du système français, incapable de donner un accès, dans le cadre du droit commun, en moins de 500 jours (si on compte le délai qui va de l'AMM à la publication d'un prix au Journal Officiel). Je ne jette la pierre à personne : ces délais sont essentiellement liés au caractère séquencé de notre parcours d'accès qui veut qu'on évalue d'abord et qu'on fixe le prix après. On s'est donc résolu à inventer un système dérogatoire qui s'appelle « l'accès précoce » pour répondre aux cas les plus graves et les plus urgents, sinon on aurait des manifestations dans la rue.

Juste deux chiffres pour mettre en perspective : savez-vous combien de patients sont concernés par l'accès précoce ? En 2022 : 52 000 patients. (C'était beaucoup plus que les 27 000 patients qui bénéficiaient des anciennes ATU). Mais combien il y a-t-il de patients chroniques traités tous les jours en France ? 13 millions.

**Pierre Lévy :** Pour revenir sur la question des incitations, Éric, tu as à juste titre mis le doigt sur un des problèmes majeurs, qui est le fait que, si l'on opte pour l'accès précoce, il va falloir ensuite accepter de soumettre un dossier de remboursement dans les délais légaux à la Commission de la transparence, souvent avec des données qui ne seront pas matures, parce que l'essai de phase III n'est pas fini, à supposer qu'il ait démarré. On va donc se retrouver avec une ASMR V parce qu'en plus, contrairement aux allemands, on n'a pas un gradient « non quantifiable », c'est une ASMR V d'un type bizarre, mais n'empêche que c'est une ASMR V, avec des règles de prix qui en découlent. On pourrait très bien imaginer une ASMR non quantifiable. C'est intéressant de voir cette suggestion de sursis à statuer. Mais il n'en reste pas moins que – et j'aimerais avoir ton opinion, et peut-être celle d'autres industriels ou d'autres là-dessus – même dans ce cas-là – tu l'as évoqué – ça veut dire in fine des remboursements portant sur la différence entre le prix libre pendant l'accès précoce et le prix net une fois qu'il aura été négocié. Ça, en termes financiers, ce n'est peut-être pas non plus extrêmement incitatif. Donc je voudrais savoir si effectivement ça peut être un frein, et s'il faudrait aussi essayer de gérer cette question-là. Ou bien est-ce que finalement les labos ont les moyens de faire face à cette difficulté en le sachant à l'avance ?

**Éric Baseilhac :** Aujourd'hui on est bien d'accord, et là le système ne changerait pas dans son principe, on a une indemnité librement fixée, mais on a un système de remises derrière qui est corrélé au chiffre d'affaires. Pour vous donner une idée, quand vous faites 50 millions d'euros de chiffre d'affaires, vous n'êtes pas loin de 60 % de remise.

**Valérie Paris :** En marginal.

**Éric Baseilhac :** La moyenne, le taux de remises peut monter jusqu'à 70 %. Mais ces remises ne sont que de la trésorerie, parce qu'à la fin de la négociation, c'est le prix net négocié qui va s'appliquer rétroactivement sur l'ensemble de la période d'accès précoce. Un solde de tout compte entre les remises versées chaque année par l'entreprise durant la période de l'accès précoce et les remises dues en application rétroactive du prix net de référence s'opère (quasiment toujours en faveur de l'État, je vous rassure...). Tout cela génère des flux financiers qui peuvent être considérables.

On peut comprendre l'intention du régulateur de chercher à soulager la trésorerie annuelle de l'Assurance maladie, mais il faut faire attention au signal qu'on voudrait adresser en amont de la négociation de prix, au risque de casser l'attractivité du système...

**Une auditrice :** Je travaille dans le département Accès au marché chez Biogen. Lors des différentes interventions, on a beaucoup parlé des multiples accès dérogatoires et du besoin de les simplifier. J'ai vu mi-septembre, dans une dépêche APM, que l'Agence de l'Innovation en Santé allait porter une mesure dans le cadre du PLFSS, une proposition d'harmonisation des accès dérogatoires des différents types de technologies de santé innovantes. Je voulais savoir si vous en avez entendu parler, si vous avez commencé à l'analyser, si vous pouviez partager un peu plus d'informations s'il vous plaît.

**Éric Baseilhac :** Oui j'en ai entendu parler. Je sais que l'AIS est dans la salle par ailleurs, vous pourrez réagir. Nous sommes complètement en phase avec la proposition de l'AIS dans son principe, qui est le principe de temporalité. Elle ne le dit pas exactement comme la proposition du Leem, ce ne sont pas les mêmes modalités pratiques, mais c'est exactement le même principe. Et l'AIS va plus loin que le Leem, évidemment, parce que notre champ à nous c'est le médicament. Je trouve très éclairé ce qu'a fait l'AIS, c'est-à-dire qu'elle est en avance de phase en disant : « Attention, demain il y aura de plus en plus de médicaments associés à des dispositifs médicaux, à des dispositifs digitaux, à des diagnostics, et il est impératif d'harmoniser tous ces systèmes. ». L'AIS est dans son rôle quand elle dit ça. Elle formule une proposition ambitieuse sur les principes desquels nous sommes totalement alignés. Mais je ne voudrais pas que ça leur prête préjudice de dire ça.

**Une auditrice :** Merci Éric. Effectivement, vous l'avez sûrement vu, la mission de régulation des produits de



## Table ronde 2

Procès-verbal des questions/réponses

santé, la mission Borne, préconise du coup une refonte des mécanismes d'accès anticipés. Parce qu'on parle beaucoup du médicament, mais il existe aussi des mécanismes pour les dispositifs médicaux, les solutions numériques de santé, et des actes mais qui sont limités aux actes de diagnostic d'anatomopathologie. Aujourd'hui, on constate que tous ces mécanismes ont été construits dans une temporalité différente, avec des critères d'éligibilité différents, avec des durées de validité différentes. Or, nous à l'AIS, on voit et on constate que l'innovation en santé demain, ce n'est pas un médicament, ce n'est pas un dispositif médical, c'est vraiment la combinaison de tout. On montre des exemples, dans le diabète par exemple, avec une pompe à insuline qui est connectée avec un outil d'intelligence artificielle, et cette solution est particulièrement innovante pour les patients.

On ne peut plus raisonner en silos avec une typologie d'innovation et une typologie de produits, et tout analyser différemment en silos et dire : « Ça, on va prendre en charge pendant 12 mois, et ça, on va le prendre en charge à long terme », ce n'est plus possible. Donc c'est pour ça que l'AIS a été missionnée. Effectivement, on a beaucoup réfléchi, et aujourd'hui on a des propositions d'harmonisation de tous ces critères. On espère pouvoir vous en dire plus dans les prochaines semaines.

**Pierre Lévy** : Merci pour ces précisions.

**Une auditrice** : Comment ces indemnités jouent-elles à l'international ?

**Éric Baseilhac** : Le prix facial d'un médicament aujourd'hui n'est plus qu'un signal donné sur des marchés internationaux. J'assistais à la commission des comptes de la santé avant-hier, les quelques échanges qui ont eu lieu ont beaucoup tourné autour de ça. Il y a une telle déconnexion aujourd'hui entre le prix facial des médicaments les plus innovants et le prix net, du fait de l'évolution croissante des remises, que le prix facial ne permet plus à l'opinion publique de se faire une idée de l'impact budgétaire des médicaments.

Sur l'indemnité, c'est le même raisonnement. L'indemnité est perçue comme un signal prix donné à l'international. Donc si demain, durant la phase d'accès précoce, c'est-à-dire avant la négociation du prix, vous imposez un montant d'indemnité, vous générez deux conséquences. Tout d'abord, vous adressez un signal à l'international qui fait que les « *Corporates* » vont regarder à deux fois avant d'autoriser la France, alors que souvent, à ce stade précoce, leurs politiques de prix n'ont pas encore été finalisées. Au-delà, vous générez un biais d'ancrage dans la négociation. Quand vous négociez avec le CEPS, il sera très difficile de ne pas tenir compte du montant de l'indemnité qui vous a été imposée.

**Albane Degrassat-Théas** : Une mini remarque pour dire que cette décorrélation entre le prix facial et le prix net, pour les établissements de santé ce n'est pas anodin du tout, parce que toute l'avance de trésorerie se fait au prix

facial. Et les remboursement – je vous présentais tout à l'heure la difficulté qu'on a à faire remonter dans les bons tuyaux pour bien se faire rembourser – c'est sur le prix facial, donc c'est un enjeu très important et une grosse problématique. À un moment, je ne sais pas comment, il faudra que les deux arrêtent de s'écarter à ce point.

**Un auditeur** : J'avais une question. Aujourd'hui, le dispositif de remise est un dispositif forfaitaire un petit peu aveugle, indépendamment de la nature de l'entreprise et de la nature du produit. Et on voit bien que ce n'est pas exactement la même chose pour une entreprise mono produit – admettons de thérapie génique, petite, qui a des coûts de production très élevés et pour laquelle très vite avec les remises on est en dessous des coûts de production – que sur un produit de chimie d'un gros groupe avec des capacités de trésorerie complètement différentes. Je suis surpris qu'à ma connaissance le Leem ne se soit pas vraiment exprimé sur le sujet, sur cette nécessité de différenciation de ce système, de possibilités de remises automatiques en fonction de la nature du produit et des entreprises. Parce que le risque, c'est que ça condamne les plus petites entreprises et celles qui ont des coûts de production élevés.

**Éric Baseilhac** : On a essayé de le faire, c'était très compliqué, vous l'imaginez bien. Donc on a procédé d'une autre manière qui échappe un peu à la lecture, il faut aller chercher ça plus finement dans le texte, c'est le plafonnement. Il y a un plafonnement du montant des remises au prorata du chiffre d'affaires de l'entreprise, qui est une espèce de sauvegarde pour permettre justement de ne pas attenter à la viabilité économique. C'est un sujet très sensible pour les *start-up* notamment, pour lesquelles les remises de débouclage, au moment où la négociation de prix est finalisée, pourraient atteindre des montants tels que leurs versements obligent à fermer la boîte !

**Pierre Lévy** : J'ai une question en particulier pour Diane. Tu as montré dans ce magnifique système français qu'il y a des petits problèmes et des mécanismes incitatifs qui ne sont peut-être pas parfaits, mais il y a quelque chose qui est un peu bizarre. Il y a à la fois un frein avec le fait de faire des provisions financières qui peuvent être problématiques, et néanmoins on note que ça ne conduit pas les labos à essayer de réduire la durée de la négociation. Parce qu'on pourrait penser que c'est un mécanisme incitatif d'avoir à faire des provisions financières, puisque finalement à la fin il va falloir rembourser, et que ça peut être un problème, donc que les labos sont incités à accélérer la négociation de prix. Or, ce n'est pas du tout le cas. Est-ce que ce n'est pas un petit peu bizarre, ou est-ce que ça veut dire que finalement ils n'anticipent pas du tout ça ? Soit parce que ce sont des gros labos et ce n'est finalement pas un problème, soit parce qu'ils l'ignorent totalement et qu'il peut y avoir un débouclage catastrophique ?

**Diane Cosset** : En fait, c'est de l'argent qui est provisionné dans tous les cas, donc que le labo considère qu'il ne touchera pas vraiment. Mais je pense que c'est l'in-

verse qui se passe : le laboratoire veut limiter la remise de débouclage, et du coup, veut optimiser son prix net négocié avec le CEPS. Et ça, ça veut dire qu'il va potentiellement préférer rester plus longtemps en négociation pour obtenir un prix net plus élevé avec les CEPS, pour justement avoir cette remise de débouclage plus faible. C'est ça l'effet négatif.

**Pierre Lévy** : Ok, merci. Est-ce qu'il y a des questions ? Vous nous avez présenté quelque chose d'assez formidable, mais vu de loin on se dit que c'est quand même extrêmement complexe et un petit peu lourd. Est-ce qu'on a une idée de « la valeur ajoutée » de ce dispositif, en particulier l'utilisation ensuite des données générées durant la phase d'accès précoce ? Est-ce qu'elles sont vraiment utilisées, ou bien est-ce une espèce de point de passage obligé mais finalement, comme sur d'autres aspects en France j'ai l'impression, on développe beaucoup d'informations et elle est peut-être sous-utilisée dans l'aide à la décision ?

**Joëlle Asmar** : J'avoue que ce sont des pistes pour le moment, sachant que nous, de notre côté, on a quand même des AP qui vont être enrichies par le SNDS, et on a aussi une liste qui est greffée sur un AP. Donc effectivement, ce sont des pistes pour le moment, il n'y a pas de résultat, en tous les cas je n'en ai pas de mon côté, mais c'est en train de se mettre en place.

**Valérie Paris** : Et je pense que c'est surtout aussi dans le cadre des évaluations et avoir quand même des données en vie réelle, et que quelque part l'investissement qui est fait au moment de l'accès précoce, que les données soient capitalisées et valorisées. Parce qu'aujourd'hui en effet on met des choses en place, mais finalement qu'est-ce que vous faites de ces données-là ?

**Pierre Lévy** : Est-ce qu'il y a des questions dans la salle ?

**Un auditeur** : Une remarque sur la qualité des données. Un des problèmes de l'accès précoce aujourd'hui, c'est que c'est un système un petit peu bâtarde qui est considéré comme un système dans le cadre des soins. Notamment le fait de faire intervenir des ARC n'est théoriquement pas possible, d'où l'intérêt d'avoir éventuellement une étude non interventionnelle qui, là, permet d'avoir des ARC. Parce qu'en fait c'est un problème de ressources. Si effectivement on va dans des centres, on demande aux médecins, on demande aux gens qui sont surchargés, ils ne le feront pas. Ils ne le feront pas, même s'il y a un dédommagement. La piste la plus sérieuse, c'est effectivement d'avoir une aide extérieure par des ARC, qui est aujourd'hui très limitée parce qu'on est dans un cadre où, réglementairement, on n'est pas dans un essai clinique, on est dans quelque chose où l'intervention d'ARC est peut-être possible en demandant systématiquement au patient s'il accepte de partager ses données avec un ARC. Ce sont des choses comme ça qui sont vraiment très importantes. Et du coup, le fait de greffer une étude non interventionnelle peut paraître plus compliqué à la base, mais pourrait ouvrir des possibilités.

**Joëlle Asmar** : Vous avez très bien résumé, c'est tout à fait ça. Le fait de mettre sur le terrain des ARC, c'est un sujet qui a déjà été évoqué. Effectivement c'est une piste, mais vu que ça doit changer les textes, ça ne sera pas fait immédiatement.

**Un auditeur** : Une autre difficulté des ARC, c'est que ça peut aussi accroître les différences entre les petits hôpitaux qui ne les ont pas, qui ne peuvent pas avoir des gens extérieurs, et des hôpitaux qui les ont déjà en interne, parce qu'ils font déjà un peu des essais cliniques.

**Pierre Lévy** : D'autres questions ?

**Un auditeur** : C'est à la fois une remarque et une question parce que, tel que c'était présenté, on a un peu l'impression qu'on donne une tablette aux patients, et puis ils vont tout de suite mettre leurs données. Je pense que c'est un petit peu plus compliqué que ça. Autant je ne conteste pas que l'intérêt qu'il puisse y avoir des données de vie réelle saisies par les patients soit évident, mais se pose aussi la question de savoir à qui vont servir ces données ? Comment est-ce que mes données vont être utilisées ? Et si moi je suis patient, je veux bien faire cet effort de remplir des choses, de taper etc., mais je veux que ça serve à ma maladie. Je veux que ça puisse servir à faire des comparaisons entre produits, je veux que ça puisse servir à pouvoir éclairer non pas simplement l'enjeu de l'accès pour un industriel, mais la connaissance qui va permettre d'améliorer la prise en charge de la maladie. Et aujourd'hui, je trouve que ce sujet-là n'est pas du tout résolu. C'est pourtant un des outils si on veut qu'au-delà de la fabrication de trucs très ergonomiques, très faciles à utiliser, on veuille avoir une complétude des données qui soit suffisamment importante pour être utilisable.

**Joëlle Asmar** : Oui je crois qu'il manque un bout du chemin, c'est d'informer les patients de ce que ça va permettre de faire. Effectivement, ils sont généralement informés de l'utilisation, on leur demande si on peut les utiliser, mais on ne leur dit pas ce qu'on va en faire. Effectivement un point ici doit être plus approfondi.

**Une intervenante** : Juste aussi une petite remarque pour impliquer les professionnels de santé, il avait été aussi beaucoup discuté de la possibilité de publication. Et ça c'est un gros point de friction aussi avec les laboratoires, qui disaient que normalement on est dans le soin, on n'est pas dans des essais. Mais les laboratoires étaient très frileux parce que justement ils sont en cours de négociation, donc ils ne veulent pas qu'il y ait des données en leur défaveur qui sortent parce que c'est sur un centre particulier. C'est un point d'amélioration là-dessus.

**Valérie Paris** : Si je peux ajouter un point par rapport à cette remarque, qui est effectivement très pertinente, parce que ce sont effectivement les retours qui ont été faits sur le sujet. C'est vrai que là c'est surtout sur les données d'accès précoce, puisqu'il n'y a pas encore l'AMM, ni les résultats. Mais le fait de capitaliser et de continuer en fait de poursuivre en étude observationnelle ces ana-

## Table ronde 2

Procès-verbal des questions/réponses

lyses, permettra aussi en plus avec des données sur l'évolution à la fois de la maladie, de l'impact du produit sur les patients.

**Diane Cosset** : Effectivement, actuellement ils reçoivent juste les petits résumés des rapports périodiques. Voilà ce que vous avez comme info.

**Pierre Lévy** : Y a-t-il d'autres questions ?

Il me reste à remercier les intervenants de cette deuxième Table ronde. Merci à tous.

**Julia Bonastre** : Merci beaucoup, c'était vraiment très intéressant d'avoir ces différents points de vue. Merci beaucoup aux intervenants de la première Table ronde et de la deuxième. Finalement, lors de la préparation de la conférence, nous étions assez critiques sur ce système d'accès précoce à la française. Et il est satisfaisant de se rendre compte que, finalement, ce dispositif a permis beaucoup d'améliorations dans l'accès aux traitements. Effectivement, on est toujours un peu bloqué par la complexité de ce que l'on construit, et il y a sûrement

des pistes d'amélioration avec ces recherches interventionnelles. J'entrevois aussi des difficultés au niveau des Directions à la Recherche Clinique et à l'Innovation dans les établissements et au niveau des comités d'éthique etc. On risque de rajouter de la tâche à d'autres. Il faudra voir comment organiser cela, à l'hôpital notamment. On voit que les pharmaciens sont débordés, mais les DRCI aussi. Il faudra travailler sur ce volet là, mais j'entends bien que c'est une voie pour améliorer la qualité des données.

Je retiendrai aussi que le set minimal d'informations est vraiment important. Il faut limiter la collecte de données au strict minimum. Plus on veut de données, et moins bonne est la qualité de ces données. Donc il faudrait vraiment commencer à réfléchir de manière pragmatique sur ce recueil de données minimal.

Merci à vous tous aussi d'avoir été avec nous. Merci à notre partenaire d'avoir permis cet événement. ■