



# Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ?

Conférence en ligne



Vendredi 2 juillet 2021

# Bienvenue



## En cas de problème technique

- Limitez le nombre de pages internet ouvertes
- Débranchez les autres appareils connectés à votre réseau
- Connectez-vous si possible via le navigateur google chrome



## Pour interagir avec nous

- **Onglet « chat »** : pour échanger avec les équipes sur les aspects pratiques ou techniques
- **Onglet « questions »** : pour poser vos questions aux intervenants
- N'hésitez pas à **liker les questions** qui vous intéressent
- La conférence est enregistrée et sera disponible en **replay**

# Les intervenants



- **Pr Pierre Cochat**, *Membre du collège de la HAS et Président de la commission de la transparence*
- **Dr Lise Alter**, *Directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique*
- **Dr Sophie Kelley**, *Cheffe du service évaluation des médicaments*



- **Dr Caroline Semaille**, *Directrice générale adjointe chargée des opérations*
- **Dr Marc Martin**, *Directeur adjoint Innovation et accès précoce*
- **Dr Kévin Fournier**, *chef du pôle Accès précoce et dérogatoire, Europe et innovation*

Et les équipes des services pour répondre à vos questions par écrit dans l'onglet question

# Programme

Introduction

Première partie : l'accès précoce (AP)

Deuxième partie : l'accès compassionnel (AC)

Troisième partie : temps d'échange



# Introduction



**Dr Lise Alter**, *directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique*  
**Dr Caroline Semaille**, *directrice générale adjointe chargée des opérations*

# Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments – juillet 2021



## L'accès dérogatoire, c'est quoi ?

*En France, depuis plus de 20 ans, un patient en situation d'impasse thérapeutique peut bénéficier d'un médicament non autorisé dans l'indication concernée.*

- Maladie grave, rare ou invalidante
- Absence de traitement approprié
- Traitement ne pouvant être différé
- Efficacité et sécurité du médicament fortement présumées



## Pourquoi une réforme ?

- Pour **simplifier** les procédures
- Pour **accélérer** les délais d'accès au traitement pour les patients
- Pour **approfondir** les connaissances scientifiques par le renforcement du recueil des données cliniques et en impliquant les patients



## En quoi consiste la réforme ?

A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021, **2 régimes d'autorisation** viennent remplacer les 6 existants



## ACCÈS COMPASSIONNEL

Remplace les ATUn et RTU\*

- Pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée.
- Absence de développement en cours/prévu.
- Pas de démarche en vue d'une AMM.

Sur initiative de l'**ansm**, à la demande de professionnels de santé, des ministres ou sur signalements

Évaluation et décision de l'**ansm**

Refus

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE  
(3 ans renouvelables)

AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL  
(1 an renouvelable)

AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE  
(1 an renouvelable)

ACCÈS NON DÉROGATOIRE, REMBOURSEMENT PÉRENNE  
(droit commun)

Refus

Arrêt possible en fonction des nouvelles données disponibles



## ACCÈS PRÉCOCE

Remplace les ATUc, ATUei, post-ATU, PECT\*\*

- Pour les médicaments destinés à être commercialisés dans l'indication concernée.
- Médicaments présumés innovants.
- Données cliniques disponibles ou en cours de recueil.

Sur demande du laboratoire

Avant demande d'AMM

Sur avis conforme de l'**ansm** après évaluation

Après obtention d'une AMM

Évaluation et décision de la **HAS**

(3 mois à partir de la demande complète, hors suspension et prorogation)

\* L'autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) devient autorisation d'accès compassionnel.

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) devient cadre de prescription compassionnelle et répond à d'autres conditions que celles de l'AC et l'AP.

\*\* Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Autorisation temporaire d'utilisation d'extension d'indication. Post-Autorisation temporaire d'utilisation. Prise en charge temporaire.



Première partie

# L'accès précoce







1

# Les processus d'accès précoce avant et après AMM

**Dr Sophie Kelley**, *chefe du service évaluation des médicaments*

**Dr Kevin Fournier**, *chef du pôle accès précoce et dérogatoire, dir. Europe et innovation*

## Plateforme SESAME

Demande de rendez-vous pré-dépôt  
(éligibilité de la demande)

Facultatif mais recommandé ANSM/HAS

## Plateforme SESAME

Dépôt d'une demande d'AP  
ANSM/HAS/Ministère des Solidarités  
et de la Santé

Recevabilité  
administrative  
10 jours max

Si incomplet 20 jours max  
pour compléter sinon  
demande réputée abandonnée

Évaluation  
3 mois

Suspension 45 jours max  
- pour éléments complémentaires  
- si le laboratoire dépose des  
nouvelles données

Prorogation 1 mois  
si nombre de demandes  
exceptionnellement élevé

Au plus tard à 3 mois  
après recevabilité\*\*

À 3 mois + 1 jour\*\*

# Process et articulation des évaluations ANSM/HAS : AP pré-AMM

ansm

Critère bénéfice/risque

Avis  
favorable

RCP/not/eti<sup>q</sup>\*

Avis défavorable

HAS

4 autres critères

- Maladie grave, rare ou invalidante
- Absence de traitement approprié
- Mise en œuvre du traitement non différable
- Présumé innovant (notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent)



Refus autorisation



Autorisation

Silence ANSM  
vaut refus

PUT-RD et RCP/not/eti<sup>q</sup> publiés  
sur les sites HAS/ANSM

Silence HAS  
Avis favorable ANSM vaut accord

Mise à disposition du médicament dans les 2 mois après autorisation AP  
Prise en charge automatique par l'Assurance maladie

Soumission d'une demande d'AMM dans les 2 ans après autorisation AP

À l'obtention de l'AMM, soumission d'une demande d'accès au remboursement sous 1 mois

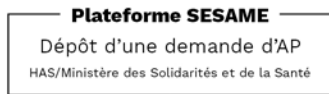
AP = accès précoce

AMM = autorisation de mise sur le marché

\* RCP/not/eti<sup>q</sup> = résumé des caractéristiques  
du produit/notice/étiquetage

\*\* Hors suspension et prorogation

# Process et articulation des évaluations ANSM/HAS : AP post-AMM



Recevabilité administrative  
10 jours max

Si incomplet 20 jours max pour compléter sinon demande réputée abandonnée

Évaluation  
3 mois

Suspension 45 jours max  
- pour éléments complémentaires  
- si le laboratoire dépose des nouvelles données

Prorogation 1 mois si nombre de demandes exceptionnellement élevé

Au plus tard à 3 mois après recevabilité\*

À 3 mois + 1 jour\*



## 4 autres critères

- Maladie grave, rare ou invalidante
- Absence de traitement approprié
- Mise en œuvre du traitement non différable
- Présumé innovant (notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent)



Refus autorisation



Autorisation



Silence vaut décision d'autorisation

PUT-RD publiés sur le site HAS

Mise à disposition du médicament dans les 2 mois après autorisation AP  
Prise en charge automatique par l'Assurance maladie

Soumission d'une demande d'accès au remboursement sous 1 mois après AMM

AP = accès précoce  
AMM = autorisation de mise sur le marché  
\* Hors suspension et prorogation



2

# Critères d'éligibilité

**Dr Sophie Kelley**, *chefe du service évaluation des médicaments*

**Dr Kévin Fournier**, *chef du pôle Accès précoce et dérogatoire, Europe et innovation*

# Les critères d'évaluation

HAS

Mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée

HAS

Maladie grave, rare ou invalidante

HAS

Absence de traitement approprié

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Efficacité et sécurité fortement présumées au vu des résultats d'essais cliniques.



HAS

Médicament présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent



3

# Évaluation de la balance bénéfique/risque

*Dr Marc Martin, directeur adjoint Innovation et accès précoce*  
*Dr Kévin Fournier, chef de pôle Accès précoce et dérogatoire, Europe et innovation*

# Evaluation de la balance bénéfice risque (B/R)

## Y-a-t-il présomption de B/R positif ?

### Les fondements

- **Les données** : Qualité pharmaceutique, non-cliniques, cliniques, réalisées/en cours
- **Les sources** : brochures investigateurs, dossier Qualité IMPD, dossier de demande d'AMM en cours le cas échéant
- **Le niveau de maîtrise** du procédé de fabrication, les attributs qualité et les risques associés
- **Les risques identifiés** dans les études précliniques
- **Les bénéfices cliniques attendus** (critères de jugement, niveau de preuve, incertitudes) ; les effets indésirables (gravité, mesures de prévention, niveau de maîtrise, incertitudes)

# Evaluation de la balance bénéfice risque (B/R)

Y-a-t-il présomption de B/R positif ?

## L'encadrement du B/R

- RCP, notice, étiquetage, projet PUT-RD

## Les incertitudes

- Incertitudes liées à la phase de recherche clinique
- Incomplétude des données recueillies dans le plan de développement clinique
- Caractère provisoire du B/R





4

# Critères HAS et doctrine

**Pr Pierre Cochat**, *membre du collège de la HAS et Président de la commission de la transparence*

# Doctrine : objectifs

- **Outil de travail pour** donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en AP et sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels
- **Elle a vocation à être actualisée** notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles
- **Demandes fortes :**
  - des patients
  - des industriels
  - de tous les acteurs
- **Caractère liant pour la HAS**

# Doctrine : points structurants

- **Ce dispositif ne doit pas se substituer à un essai clinique.** Les patients éligibles à un essai clinique en cours avec le médicament concerné doivent prioritairement être traités dans le cadre de l'essai
- **Renforcement de la collecte de données**
- **Intégration des PROMS** dans la collecte de données
- Clarification de la notion de « **traitement approprié** »
- Explicitation de la notion de **présomption d'innovation**, nouveaux critères législatifs des autorisations d'AP

# Les caractéristiques d'un « traitement approprié »

**Recommandé**  
AMM ou hors AMM

**Remboursé**  
Inscrit au JO

**Accessible**  
Pas de rupture de stock

**Médicamenteux ou non**

⋮  
○

« Peut être considéré comme un traitement approprié toute alternative thérapeutique médicamenteuse, autorisée ou hors AMM, ou toute alternative thérapeutique non médicamenteuse, **recommandée en pratique courante, prise en charge par la solidarité nationale, et qui présente un intérêt similaire par rapport au médicament faisant l'objet de l'accès précoce.** L'intérêt, défini en termes d'efficacité, de tolérance ou de parcours de soins, prend en compte les données disponibles et les incertitudes vis-à-vis du médicament faisant l'objet de l'accès précoce. »

# La présomption d'innovation : 3 principes

## Nouvelle modalité de prise en charge

Quel que soit le mécanisme d'action, apporte un changement substantiel

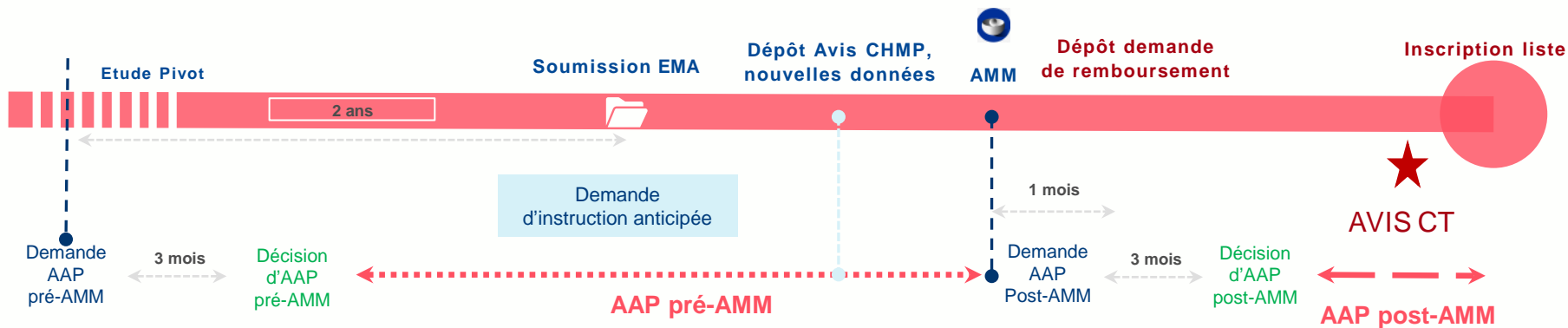
## Données cliniques minimales

Le set de données cliniques minimales dépend de la maturité du développement

Pas/peu d'incertitudes importantes sur la tolérance ou autre point

Présomption  
d'innovation

# La HAS adaptera ses exigences au stade de développement



## Résultats préliminaires issus d'étude(s) de preuve de concept :

- comparative ou non
- y compris sur un critère de jugement intermédiaire

Avec un plan de développement adapté

## Résultats intermédiaires ou finaux conclusifs d'étude(s) pivotale(s) avec un design adapté

## Résultats conclusifs sur le critère de jugement principal de(s) étude(s) pivot(s) de supériorité ayant permis l'obtention de l'AMM

Ou

Résultats issus d'une étude non comparative ayant permis l'obtention de l'AMM et jugée acceptable par la CT au regard de la gravité ou la rareté de la maladie



5

## Recueil de données en vie réelle

-

# Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD)

Dr Sophie Kelley, *Cheffe du service évaluation des médicaments*

# Le recueil de données

## 3 Variables maximum à collecter pour documenter l'efficacité

Mortalité

Si décès : date et cause

Critère de jugement principal

Celui de l'étude pivot si faisable en pratiques courantes de soins

Si besoin ajouter un critère de jugement secondaire (exemple : durée jusqu'à la rechute/l'initiation d'une nouvelle ligne de traitement ...)

Un PROM et autres modalités de suivi de la qualité de vie

Les PROMs existants

Si non, à définir en relation avec les associations de patients



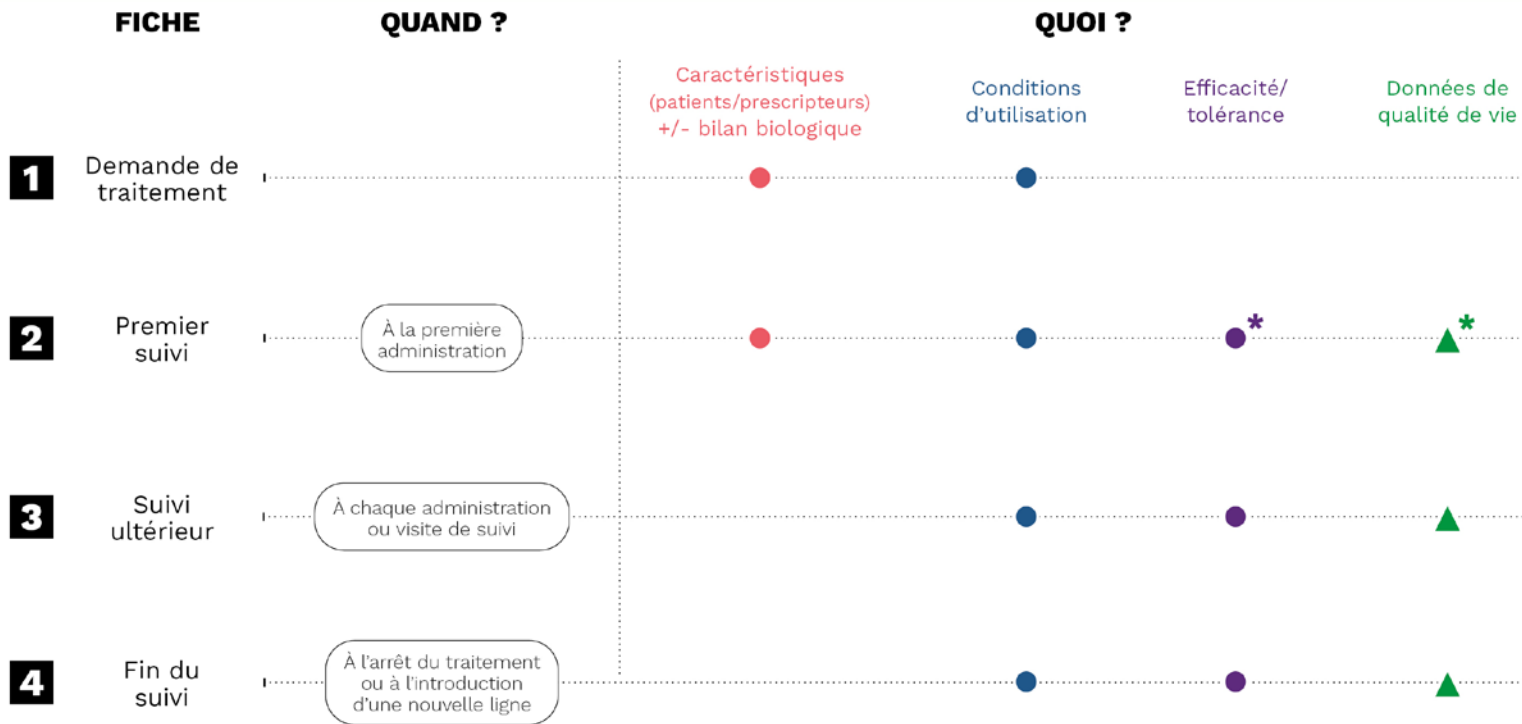
# Le recueil de données

## Recommandations de la HAS

- **Intégrer un auto-questionnaire** permettant d'analyser la qualité de vie et/ou toutes autres mesures pertinentes pour les patients. La validité et l'interprétation de ce questionnaire dans la maladie investiguée devront être justifiées par une revue de la littérature
- **Prévoir une question de type « Patient Global Impression of Change »** et/ou d'un questionnaire de qualité de vie générique en l'absence d'auto-questionnaire spécifique validée dans la maladie
- **L'absence de PROMs devra être systématiquement justifiée** dans le dossier

# Le recueil de données

Collecte des données, quand, qui et pourquoi : 4 fiches en annexe du PUT-RD



QUI ?

● Prescripteur    ▲ Patient

\* Lorsqu'une mesure des variables à l'initiation du traitement est possible en vue de comparaisons de type avant/après mise sous traitement



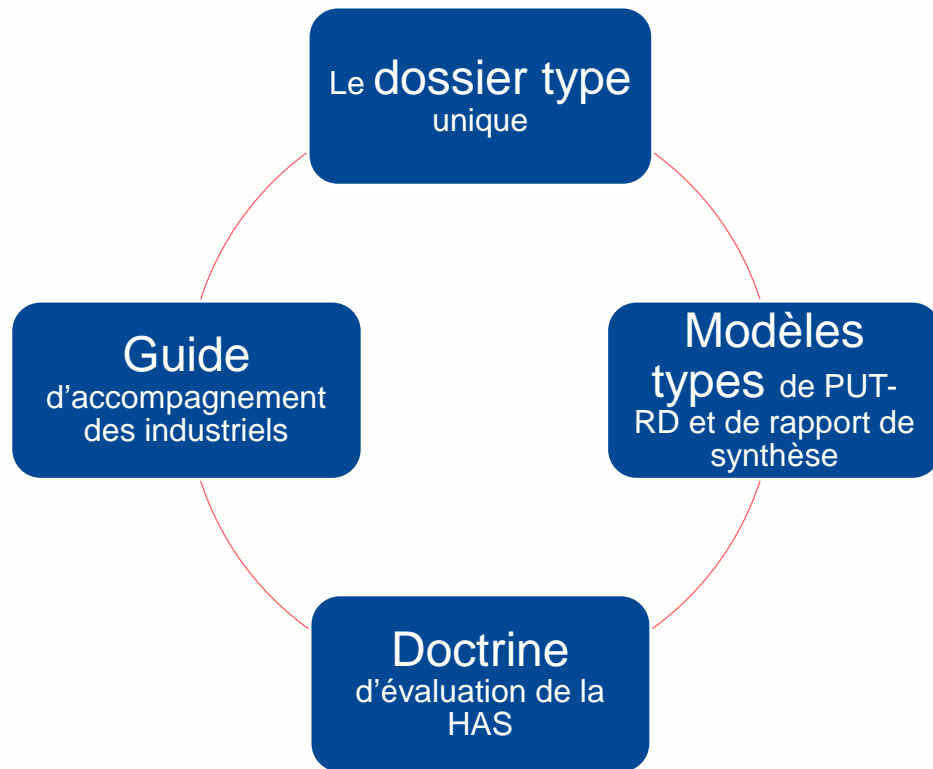
# 6

## Modalités pratiques

**Dr Sophie Kelley**, *chefe du service évaluation des médicaments*

**Dr Kévin Fournier**, *chef du pôle Accès précoce et dérogatoire, Europe et innovation*

# Les outils mis à disposition



# Focus sur le RDV pré-dépôt : objectifs

## Réservé aux demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM :

- Conjointement avec les services de la HAS et de l'ANSM
- Pas obligatoire, mais fortement encouragé

## Aborde :

- L'éligibilité de la demande au regard des critères de l'accès précoce
- Le contenu du dossier à déposer
- Le calendrier de dépôt
- Le type de données à recueillir dans le PUT-RD au regard des préconisations du guide de dépôt

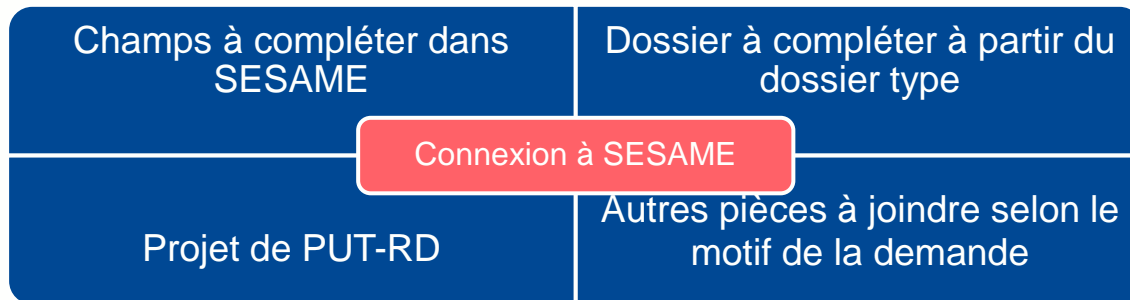
# Focus sur le RDV pré-dépôt : modalités pratiques

## Modalités pratiques

- Calendrier des dates de RDV en ligne sur le site de la HAS et de l'ANSM
- La demande s'effectue directement dans la plateforme SESAME
- RDV à prendre 2 à 3 mois avant la date envisagée du dépôt de la demande d'accès précoce
- Durée d'une heure : 30 minutes de présentation par le laboratoire et 30 minutes d'échanges
- 5 à 6 personnes côté laboratoire
- Par visioconférence
- Présentation attendue environ 8 jours avant le RDV
- Compte-rendu rédigé par le laboratoire
- Non liant
- En savoir plus : consulter le guide d'accompagnement

# Soumission des demandes : guichet unique SESAME

- **Toutes les demandes** se font sur la plateforme **SESAME**



- **Tous les échanges** se font également exclusivement **par messages envoyés** via la plateforme **SESAME**

<https://sesame.has-sante.fr/>

# Les étapes de la soumission de la demande

Connectez-vous à SESAME  
<https://sesame.has-sante.fr/>

Sélectionnez le motif de demande et complétez les champs

Déposez le dossier type complété

Déposez les pièces à joindre

Accusé réception du dossier complet  
Phase de recevabilité

- Indication
- Périmètre de la demande
- Type de demande
- Informations et caractéristiques du médicament :  
classification ATC, MTI, médicament orphelin, AC préalable

- Proposition de PUT-RD
- Bibliographie
- Protocoles, résumés tabulés, rapports des études et leurs annexes
- Lettre d'engagement adaptée
- AMM, l'EPAR (si disponible)



# La recevabilité

## 1. Accusé d'enregistrement électronique de la demande (AEE)



atteste uniquement de la bonne réception d'une demande et non de la recevabilité du dossier

## 2. Accusé réception du dossier complet dans les 10 jours suivant l'AEE

- Si toutes les informations requises à l'art. R5121-68 du CSP ont été fournies, y compris les données économiques et les pièces jointes demandées dans SESAME
- **Si dossier incomplet** : via SESAME la HAS notifie au laboratoire la liste des documents manquants, le cas échéant sur proposition du MSS
  - Le laboratoire dispose de 20 jours pour compléter le dossier
  - Au-delà, la demande d'accès précoce est réputée abandonnée.
- Accusé réception de dossier complet = point de départ du délai réglementaire d'instruction



7

# La place des associations d'usagers et des patients

**Dr Sophie Kelley**, *chefe du service évaluation des médicaments*

# La place des associations d'usagers en vue d'un accès précoce

## Au moment de l'évaluation

- Les **associations ou groupes de patients et d'usagers sont informés** des demandes d'autorisation d'accès précoce sur le site de la HAS
- Objectif : leur permettre de **transmettre leur avis sur le traitement évalué**, en s'appuyant notamment sur leurs savoirs d'expérience relatifs à la maladie et ses traitements, leurs parcours de soins et sur les critères qu'ils jugent pertinents pour évaluer les effets du traitement
- La **HAS et l'ANSM peuvent inviter** toute association de patients et d'usagers du système de santé ou autre partie prenante à être entendue au cours de l'instruction ou à adresser ses contributions écrites et lui transmettre à cette occasion le projet de PUT-RD proposé par l'industriel.

# La place des patients dans le suivi du traitement

## Pendant l'utilisation du médicament en accès précoce

- Les **patients participeront à la collecte de données** en répondant aux PROMs (*patients reported outcomes measures*).
- Ces données permettront **d'analyser la qualité de vie et/ou toutes autres mesures pertinentes** pour les patients :
  - Facilité d'usage
  - Simplification du parcours de soins
  - Effets indésirables
  - ...



## Deuxième partie

# L'accès compassionnel



**Dr Marc Martin**, *directeur adjoint Innovation et accès précoce*  
**Dr Kévin Fournier**, *chef du pôle Accès précoce et dérogatoire, Europe et innovation*

# Accès compassionnel – rappel de la réforme

2020

RTU

ATU nominative

1er juillet 2021

## Cadre de prescription compassionnelle

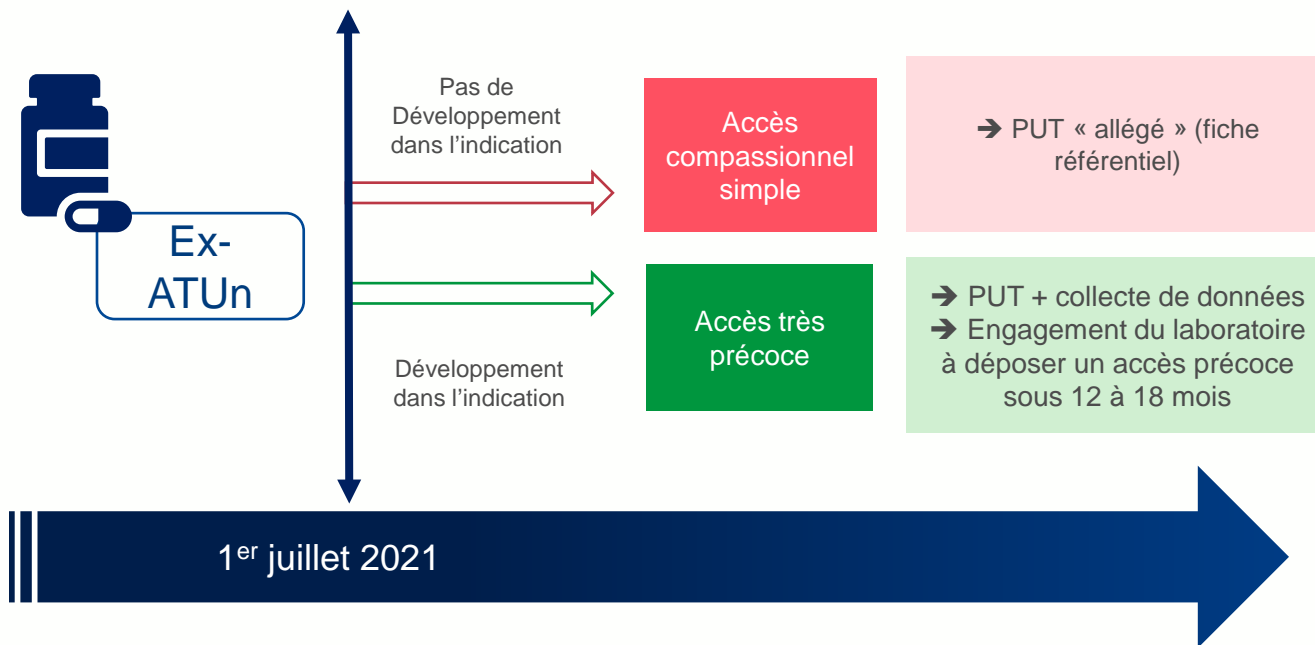
- **Objectif** : Sécurisation d'une pratique de prescription non conforme à l'AMM d'une spécialité
- **Cible** : médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires dans l'indication
- **Initiative** : ANSM, MSS, INCa, conseils nationaux professionnels, filières de santé maladies rares
- **Durée** : 3 ans renouvelables
- **Suivi des patients:**
  - PUT (Dérogation si recul suffisant )
  - Recueil financé par le laboratoire (si collecte).
  - Transmission des données et suivi des patients par les prescripteurs.

## Autorisation d'accès compassionnel

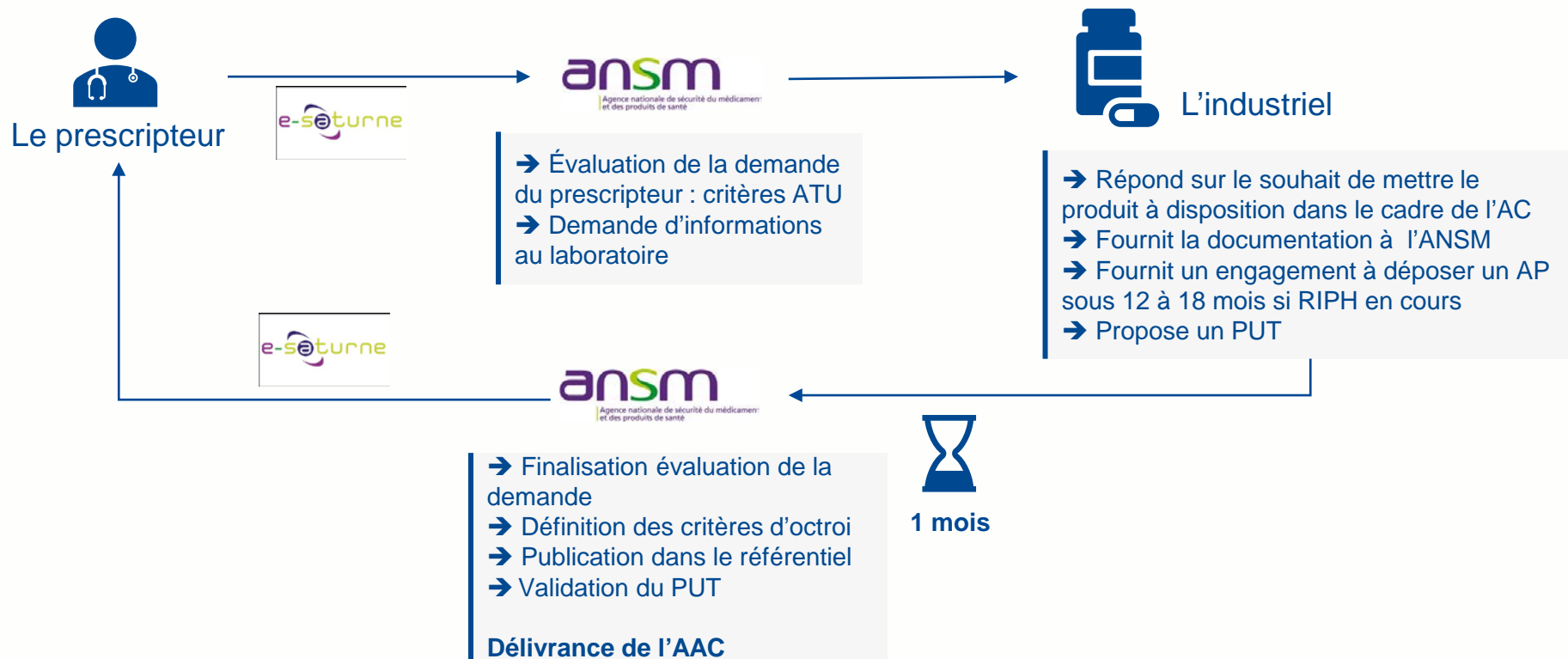
- **Objectif** : Autorisation de médicaments sans AMM en France
- **Cible** : médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires (qq soit l'indication)
- **Initiative** : prescripteurs
- **Accès** : nominatif
- **Durée** : maximum 1 an renouvelable
- **Suivi des patients:**
  - PUT
  - Recueil financé par le laboratoire (AC très-précoce).
  - Transmission des données et suivi des patients par les prescripteurs.

Prise en charge automatique dès l'autorisation de l'ANSM

# Accès compassionnel – développement dans l'indication



# Accès compassionnel – circuit pour un nouveau médicament





# Accès compassionnel – constitution du dossier

## Le statut du médicament

- Autorisé en Europe/Monde ou demande en cours
- Essais cliniques en France/ Europe/ Monde, dans quelle indication
- Accès précoce déjà autorisé ou demande en cours

## Informations relatives au médicament

- AMM à l'étranger ou brochure investigateur (BI),
- Module 3 ou dossier du médicament expérimental (IMPD)
- Données d'efficacité et de sécurité pertinentes

## Information du laboratoire

- Souhait et capacité à fournir le médicament
- Engagement à déposer une demande d'AP dans un délai de 12 à 18 mois
- Proposition de PUT

# Accès compassionnel – évaluation

## Critères d'évaluation

- Pas d'essai clinique dans l'indication
- Maladie rare, grave ou invalidante
- Absence d'alternative thérapeutique appropriée
- B/R présumé positif

### + Cas accès « très-précoce »

- Mise en œuvre du traitement ne peut être différée
- Patient ne peut être inclus dans un essai clinique
- Engagement de dépôt d'une demande d'AAP par le laboratoire



## Publication sur Référentiel

- Critères d'octroi
- PUT le cas échéant
- Conditions d'utilisation
- CPD
- Précautions d'emploi et des mesures de suivi



MINISTÈRE  
DES SOLIDARITÉS  
ET DE LA SANTÉ

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Centralisation sur le site du ministère  
des Solidarités et de la Santé

# Cadre de prescription compassionnelle

Centres de référence maladies rares

conseils nationaux professionnels



L'industriel

Signalement  
Hors AMM

+ données  
pertinentes

- Évaluation de la situation hors AMM
- Demande d'informations au laboratoire +/- projet PUT

- Fournit la documentation à l'ANSM
- Informations relatives au médicament : AMM à l'étranger, essais cliniques dans l'indication visée par le CPC en France/ Europe/monde
- Données d'efficacité et de sécurité pertinentes
- Estimation du nombre de patients
- Proposition de PUT



- Finalisation évaluation Définition de l'indication, conditions d'utilisation ; CPD
- Validation du PUT
- Publication sur le site Internet

CPC = prise en charge automatique

# Cadre de prescription compassionnelle

## Critères d'évaluation

- Pas d'essai clinique dans l'indication
- Absence d'alternative thérapeutique appropriée
- B/R présumé positif



## Publication sur site internet

- Décision CPC
- PUT comportant
  - conditions d'utilisation
  - CPD
  - précautions d'emploi et des mesures de suivi
- Collecte de données non systématique

1 ou plusieurs spécialités  
Princeps et  
génériques/biosimilaires

Centralisation sur le site du ministère  
des Solidarités et de la Santé





Troisième partie

**Temps d'échange**



# Merci de votre attention

Retrouver le replay de cette conférence et les supports de présentation sur les sites de la HAS et de l'ANSM d'ici quelques jours ainsi que tous les outils et documents supports présentés



<https://www.has-sante.fr/>



<https://ansm.sante.fr/>