



HAL
open science

Les nouvelles modalités d'accès précoce aux médicaments en France suite à la réforme de l'accès précoce et compassionnel

Clarisse Gacoin

► **To cite this version:**

Clarisse Gacoin. Les nouvelles modalités d'accès précoce aux médicaments en France suite à la réforme de l'accès précoce et compassionnel. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03621593

HAL Id: dumas-03621593

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03621593>

Submitted on 28 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 10 DECEMBRE 2021

PAR

Mlle Clarisse GACOIN

Née le 29 décembre 1994 à Cannes

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LES NOUVELLES MODALITES D'ACCES PRECOCE AUX
MEDICAMENTS EN FRANCE SUITE A LA REFORME DE
L'ACCES PRECOCE ET COMPASSIONNEL**

JURY :

Président : Pr. Alain NICOLAY

Membres : Mme Véronique ANDRIEU
Mme Amanda LESCOASTREYRES

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres du jury

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Alain Nicolay,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de la thèse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.

A ma directrice de thèse Madame le Docteur Véronique Andrieu,

Pour avoir accepté de participer à ce jury et de diriger ce travail. Pour votre accompagnement et votre suivi. Merci aussi pour votre pédagogie et pour nous avoir enseigné les différentes voies de l'industrie pharmaceutique.

A Madame le Docteur Amanda Lescastreys,

Pour avoir accepté de participer à ce jury. Pour avoir grandement participé à la formation de ce métier et pour tes précieux conseils. C'était un honneur et un plaisir de débiter ma vie professionnelle à tes côtés.

A mes proches et amis

A ma famille, pour votre amour et votre soutien au fil des années. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir supporté et de m'avoir permis de devenir qui je suis aujourd'hui.

A mes copains de pharma, Joséphine, Damien, Romain, Thibault, Anne-Sophie, Léa, Mathilde, Clara, etc. sans qui, ces années n'auraient pas été les mêmes : à nos soirées, innombrables pauses au patio, week-ends, vacances, etc. Mais surtout, pour tous nos autres beaux moments partagés depuis et aux futurs.

A mon binôme de TP, Julien, pour avoir rendu ces TP tant appréciables. Pour être devenu et resté mon ami depuis.

A celle que je considère comme ma plus belle rencontre sur les bancs de la fac, **Élise.** Pour ton amitié et ta générosité.

A mon ex team Takeda, Amanda, Justine, Elodie, Adeline, Janna, ... Pour tous nos moments partagés et plus particulièrement ceux en dehors du travail.

A mes amies de toujours, Léa, Laurie, Manon, Méryll et Mégane, pour avoir été à mes côtés toutes ces années et pour notre complicité de tous les jours.

A celles avec qui cette aventure a commencé à Nice, **Aurore et Manon**.

Et enfin à tous les autres, que je ne pourrais tous citer, Claudia, Victor, Axel, les Nicolas, Linda, Laura, ...

Table des matières

Liste des annexes	12
Liste des Illustration.....	13
Liste des Abréviations	14
Introduction	15
I. Anciens dispositifs des Autorisations et Recommandations Temporaire d'Utilisation	17
A. La réglementation des Autorisations Temporaire d'Utilisation.....	17
1. Historique de la réglementation des Autorisations Temporaire d'Utilisation	17
2. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).....	22
3. L'ATU nominative	24
4. L'ATU de cohorte	29
5. Contenu du PUT et rapport périodique de synthèse	31
6. Coût et prise en charge des médicaments en ATU	33
7. Prise en charge « Post ATU »	34
8. L'ATU de cohorte d'extension et l'accès direct au post-ATU	36
9. Publicité et ATU	38
B. La réglementation des Recommandations Temporaires d'Utilisation.....	39
1. Historique de la réglementation des Réglementations Temporaires d'Utilisation	39
2. La Recommandation Temporaire d'Utilisation	41
3. Procédure d'évaluation d'une demande de RTU.....	41
4. Coût et prise en charge	43
5. Évolution du dispositif des RTU suite au PLFSS de 2014	44
C. État des lieux.....	45
1. Autorisations Temporaires d'Utilisation.....	45
2. Recommandations Temporaires d'Utilisation	51
II. La réforme des Autorisations d'Accès Précoce et Compassionnel	52
A. Contexte	52
1. Loi de Financement pour la Sécurité Sociale (LFSS) 2021	52
2. L'article 78 de la LFSS pour 2021	52
B. La réglementation de l'Accès Compassionnel	55
1. L'Autorisation d'Accès Compassionnel (ex-ATUn)	56
2. Le Cadre de Prescription Compassionnelle (ex-RTU)	59
3. Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et recueil de données	60
4. Obligation du prescripteur	61
5. Condition de suspension et retrait	62
6. Coût et prise en charge	62
C. La réglementation de l'Accès Précoce	64
1. Demande d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pré-AMM	65
2. Que faire après l'AMM	71
3. Demande d'AAP d'emblée au post-AMM	71
4. Protocole utilisation thérapeutique et recueil de données (PUT-RD)	72
5. Obligation de l'industriel au cours de l'AAP	75
6. Obligation du prescripteur	75
7. Conditions de suspension / de retrait	76
8. Accès Précoce et publicité	76
9. Coût et prise en charge	76

III. Modalités de transition suite à la réforme	80
A. Transition des nouveaux dispositifs au 1er Juillet 2021	80
1. Dispositions transitoires des spécialités sous ATU nominatives	80
2. Dispositions transitoires des spécialités sous RTU.....	80
3. Dispositions transitoires des spécialités sous ATU de cohorte.....	81
4. Dispositions transitoires des spécialités en post-ATU	82
Conclusion	83
Bibliographie	86
Annexe 1 Liste des ATU de cohortes et d’Autorisation d’Accès Précoce en cours ⁽⁵⁷⁾	89
Annexe 2 Courrier type d’engagement lors d’une demande d’Autorisation d’Accès Compassionnel.....	91
Annexe 3 Matrice de dossier type pour une demande d’Accès Précoce ⁽⁵¹⁾.....	93
Annexe 4 Modèle de protocole d’utilisation thérapeutique – recueil de données (PUT-RD)⁽⁵³⁾	120
Serment de Galien	164

Liste des annexes

- Annexe 1 Liste des ATU de cohortes et d'Autorisations d'Accès Précoce en cours
- Annexe 2 Courrier type d'engagement lors d'une demande d'Autorisation d'Accès Compassionnel
- Annexe 3 Matrice de dossier type pour une demande d'Accès Précoce
- Annexe 4 Modèle de protocole d'utilisation thérapeutique – recueil de données (PUT-RD)

Liste des Illustration

FIGURES

- Figure 1 Circuit de demandes d'ATU nominatives
- Figure 2 Extraction du référentiel des ATUn de maribavir
- Figure 3 Extraction du référentiel des ATUn de Mnesis®
- Figure 4 Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament
- Figure 5 Bilan des ATU nominatives
- Figure 6 Bilan des ATU de cohorte
- Figure 7 Montant remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU en rétrocession
- Figure 8 Montant remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU administrés à des patients hospitalisés
- Figure 9 Nouveaux dispositifs suite à l'adoption de l'article 78 de la LFSS 2021
- Figure 10 Table des différences entre le CPC et l'AAC
- Figure 11 Circuit d'une demande d'Autorisation d'Accès Compassionnel
- Figure 12 Circuit d'une demande de Cadre Prescription Compassionnelle
- Figure 13 Circuit d'une demande d'Autorisation d'Accès Précoce pré-AMM
- Figure 14 Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients

TABLEAUX

- Tableau 1 Remise annuelle par indication pour l'AAC
- Tableau 2 Remise annuelle par indication pour le CPC
- Tableau 3 Remise annuelle par indication pour l'AAP

Liste des Abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AC	Accès Compassionnel
ACOSS	Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale
AP	Accès Précoce
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
Anti-PD1	Anti-Programmed cell Death 1
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
BI	Brochure Investigateur
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CEESP	Comité d'Évaluation Économique des Produits de Santé
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPC	Cadre de Prescription Compassionnelle
CPS	Carte Professionnel de Santé
CRPV	Comité Régional de Pharmacovigilance
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CSP	Code de le Santé Publique
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
EMA	European Medicines Agency
GIPP	Groupeement d'Importation des Produits Pharmaceutiques
HAS	Haute Autorité de Santé
IMPD	Investigation Medicinal Product Dossier
INCa	Institut National du Cancer
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PLFSS	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PROM	Patient-Reported Outcome Measures
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
PSUR	Periodic Safety Update Report
PUI	Pharmacie à Usage Interne
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
PUT-RD	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil d'Information
RCP	Résumé Caractéristiques des Produits
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SMR	Service Médical Rendu
URCAM	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

La commercialisation d'un médicament en France est conditionnée à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est le point de départ de la procédure de droit commun de l'accès au marché des médicaments. Cette AMM, sollicitée par l'industriel, est délivrée au niveau européen par le biais d'une procédure centralisée après avis de l'European Medicines Agency (EMA) ou au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Elle est accordée sur la base de l'évaluation scientifique de la qualité, de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice/risque favorable d'un médicament dans une indication donnée. Le délai moyen d'obtention d'une AMM européenne est de 210 jours.

Dès l'octroi d'une AMM, l'industriel doit, pour commercialiser son médicament au niveau national, faire la demande d'inscription sur la liste des produits remboursables. Pour cela, le médicament est dans un premier temps évalué cliniquement par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui détermine le « Service Médical Rendu » (SMR) c'est-à-dire, le taux du remboursement du médicament en fonction de son intérêt clinique, ainsi que l'« Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR) qui correspond au progrès thérapeutique du médicament par rapport aux traitements existants. Ce dernier a pour objet d'aider à la détermination du prix. Cette évaluation peut parfois être couplée à une évaluation médico-économique par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS. Ensuite la phase de fixation du prix débute, sur la base des résultats précédents, entre le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et l'industriel. C'est au terme de cette procédure que le médicament peut entrer dans le circuit de commercialisation. Le délai de cette procédure a été fixé à 180 jours par une directive européenne de 2001. Pourtant, ces délais sont très peu respectés en France. En effet, le délai moyen est de 566 jours (moyenne sur la période de 2016-2018).

La mise à disposition tardive des traitements innovants sur le marché est très fortement préjudiciable pour les patients en situation d'impasse thérapeutique atteints de pathologies graves dont parfois le temps de survie médian de survie n'est parfois que de quelques mois. La mise à disposition au plus tôt de ces traitements présumés innovants est essentielle pour ces patients.

Pour répondre à ce besoin, la France s'est illustrée comme pionnière dans le domaine de l'accès précoce en créant dès 1994 son premier dispositif dérogatoire réglementé, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation, pour mettre à disposition des médicaments en cours de développement dans la pathologie du SIDA.

Longtemps considérés comme une force du modèle français, l'accumulation progressive de ces dispositifs dérogatoires a rendu les mécanismes d'accès précoce illisibles et extrêmement complexes pour les entreprises du médicament suite aux constantes évolutions législatives depuis plus de 20 ans.

C'est à ce titre qu'une refonte totale de ces dispositifs dérogatoire a vu le jour dans la Loi de Financement pour la Sécurité Sociale 2021, publiée au le 15 décembre 2020. C'est **la réforme de l'Accès Précoce et Compassionnel**.

Cette nouvelle réforme va plus loin car elle a trois enjeux qui sont d'abord la **simplification** des dispositifs existants, puis **l'accélération** de l'accès via des procédures cadrées dans le temps et enfin, la **prévisibilité** via notamment la publication d'une doctrine sur les critères d'octroi. Elle permet également la systématisation du recueil de données de vie réelle qui va permettre d'approfondir les connaissances scientifiques.

L'objectif de cette thèse est de présenter les grandes lignes de cette nouvelle réforme.

Après avoir décrit l'évolution de la **réglementation des Autorisations et Réglementation Temporaire d'Utilisation**, cette thèse s'attachera à **présenter la nouvelle réforme et les deux nouveaux dispositifs d'Accès Précoce et Compassionnel**. Enfin, une troisième partie sera consacrée **aux modalités de transitions** entre ces deux systèmes.

I. Anciens dispositifs des Autorisations et Recommandations Temporaire d'Utilisation

A. La réglementation des Autorisations Temporaire d'Utilisation

1. Historique de la réglementation des Autorisations Temporaire d'Utilisation ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

En France, avant 1992, l'utilisation de manière précoce de médicaments sans AMM, dits « d'usage compassionnel » n'avait pas de base législative. Malgré tout, certaines dispositions ont permis de s'approvisionner soit en médicaments importés, soit en médicaments en cours de développement clinique. Face à la diversité et l'augmentation du nombre de ces médicaments, la mise en place d'un cadre réglementaire s'est avéré nécessaire pour éviter les dérives d'ordre sanitaire.

La réglementation des produits importés :

Avant 1973, l'approvisionnement des médicaments importés et commercialisés à l'étranger vers la France était possible par le biais du GIPP (groupement d'importation des produits pharmaceutiques). La responsabilité de ce traitement était à la charge du médecin qui devait remplir une attestation en ce sens. En 1958, les pharmacies d'établissements publics ont été autorisées à rétrocéder des médicaments aux malades non hospitalisés. Les produits étaient pris en charge par les organismes sociaux.

En 1965, un arrêté est venu introduire deux conditions à l'importation de ces médicaments : le ministère de la Santé Publique devait autoriser au préalable la demande et cette demande d'importation devait mentionner l'indication relative à la composition du produit. Chaque demande était soumise à un avis technique d'un consultant ou d'un groupe de consultants par l'administration. Un « visa » d'octroi était ainsi octroyé.

Après la dissolution du GIPP en 1973, un arrêté du 22 octobre 1973 définit un modèle d'attestation médicale pour les importations destinées aux particuliers et autorise uniquement la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris à acquérir des médicaments importés pour tous les établissements hospitaliers en France. Cette dernière est étendue à tous les établissements pourvus d'une pharmacie à usage intérieur par (PUI) la circulaire du 1^{er} juillet 1982.

Cette procédure dérogatoire concerne uniquement des médicaments n'ayant pas d'équivalent sur le marché français et de manière exceptionnelle, à des produits en attente d'un agrément à l'usage des collectivités faisant suite à l'obtention d'une AMM en France. Enfin, cette procédure est subordonnée à trois requis :

- le médecin doit fournir l'attestation médicale de responsabilité du traitement
- la dispensation doit s'effectuer de manière nominative en pharmacie hospitalière
- finalement, des justifications concernant le produit et de la documentation technique sont à fournir.

Le cas des médicaments en développement clinique :

Les patients peuvent bénéficier des médicaments en cours de développement clinique pour lesquels l'efficacité thérapeutique est fortement présumée mais ne disposant pas d'AMM dans le cadre des essais cliniques. De plus, afin d'assurer la continuité de traitement, il est généralement admis que les laboratoires pharmaceutiques approvisionnent les patients en traitement entre la fin de l'essai clinique et la commercialisation du médicament.

Face à l'épidémie du sida à la fin des années 1980, une forte pression est exercée sur les pouvoirs publics afin que les traitements encore en développement puissent être mis à disposition des patients.

C'est alors que la loi Huriet de 1988 et son décret d'application n°90-872 du 27 septembre 1990 sont venus insérer dans le code de la Santé Publique (CSP) un livre consacré à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Il a été notamment prévu à titre dérogatoire dans l'article R.5126 du CSP, le paragraphe suivant :

« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans les conditions fixées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale. Cette autorisation ne peut être accordée

qu'après avis de la Commission mentionnée à l'article R.5140 du CSP et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave,
- il ne peut être remplacé par aucun traitement,
- il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre de la Santé,
- le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

L'autorisation mentionnée au 2^e alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an. »

La loi Huriet fut ainsi la première réglementation permettant d'encadrer la mise sur le marché de médicament n'ayant pas d'AMM.

Création du dispositif des ATU :

La loi du 8 décembre 1992 et son décret d'application n°94-568 du 8 juillet 1994 introduisent pour la première fois le statut des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).

L'article L.601-2 issu de la loi mentionne que l'utilisation de certains médicaments est permise à titre exceptionnel :

« (...) lorsque ceux-ci :

- sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
- sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L.601 et susceptible de se substituer à eux ;
- sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger. »

Le décret d'application reprend les conditions d'octroi, de suspension, de retrait, de renouvellement de ces ATU ainsi que les obligations du médecin prescripteur pour le

médicament ne disposant pas d'AMM. De plus, ce décret précise que les titulaires de médicaments autorisés dans le cadre de ce dispositif à titre exceptionnel doivent soumettre une AMM.

Ce dispositif a été modifié avec la loi du 28 mai 1996 et son décret d'application n°98-578 du 8 juillet 1998. La procédure d'ATU est réservée aux médicaments répondant aux quatre conditions suivantes :

- le médicament ne dispose pas d'AMM en France,
- il est proposé pour traiter une maladie rare ou grave,
- il n'existe pas de traitement approprié,
- et il existe une présomption d'efficacité et de sécurité des produits.

Cette loi introduit également dans l'article L.601-2 du CSP la distinction entre deux types d'ATU :

- « Que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, et que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé ; »
→ C'est la création de **l'ATU de cohorte**

- « Ou que ces médicaments sont prescrits à des malades nommément désignés et, le cas échéant, importés dans ce but, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice réel. »
→ C'est la création de **l'ATU nominative**

Depuis, la réglementation de ce dispositif français a connu de nombreuses évolutions, notamment :

- La loi n°2004-806 du 9 août 2004 qui vient introduire de la notion d'ATU nominative protocolisée ;
- L'article 56 de la loi du 20 décembre 2006 qui vient créer la prise en charge au titre de la période ATU ;
- L'article 26 de loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 qui a renforcé le régime des ATU nominatives en précisant les conditions d'octroi pour limiter leur nombre et éviter que les médicaments demeurent sous ce dispositif indéfiniment ;
- L'article 48 de la loi du 23 décembre 2013 qui vient pérenniser la prise en charge des médicaments au titre de la période post-AMM ;
- L'article 97 de la loi du 23 décembre 2016 qui a pour objectif de préserver les dispositifs d'ATU et de post-ATU en assurant leur soutenabilité financière pour l'assurance maladie via un système de compensation financière ;
- L'article 65 de la loi du 22 décembre 2018 qui crée le dispositif des ATU d'extension d'indication et d'Accès direct au post-ATU.

2. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)⁽⁸⁾

Le dispositif des ATU est réglementée par l'article L.5121-12 du CSP.

Les ATU sont délivrées par l'ANSM à titre **exceptionnel et temporaire** lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- La pathologie concernée est **grave ou rare** ;
- Il n'existe **pas de traitement approprié et disponible** sur le marché français ;
- Et lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

L'utilisation des médicaments bénéficiant d'une ATU ne peut se substituer à un essai clinique et ne doit pas avoir un objectif d'investigation. De la même manière, l'ATU ne doit pas ralentir ou dispenser la poursuite des essais cliniques. Seuls ces derniers sont destinés à apporter des réponses sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. Les données issues des essais cliniques sont fiables et peuvent donc être exploitées pour juger le médicament sur son efficacité, sa sécurité d'emploi, en termes d'interactions médicamenteuses, de stratégies thérapeutiques, etc. Tandis qu'à contrario, les données issues des ATU sont inexploitable pour supporter une demande d'AMM.

En dehors du cadre des essais cliniques, l'ATU permet l'utilisation de spécialités pharmaceutiques sans AMM dans une indication donnée en France, qu'elles bénéficient ou non d'une AMM à l'étranger.

Néanmoins, il existe certaines situations qui ne peuvent pas entrer dans le champ de définition des ATU :

- La poursuite d'un traitement à la fin de son essai clinique.
Pour assurer la continuité de traitement, il faut soumettre un amendement au protocole initial et/ou mettre en place un essai de poursuite de traitement (essais cliniques d'extension), ou fournir gracieusement aux patients le produit jusqu'à la commercialisation de ce dernier, si celui-ci a l'AMM ;
- L'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France mais qui n'est pas commercialisé. Pour ce faire, une demande d'autorisation d'importation peut être initiée à la demande de l'entreprise du médicament et à titre gracieux ;
- L'utilisation d'une préparation hospitalière ou magistrale réalisée après déconditionnement d'une spécialité ne disposant pas d'AMM en France.

En pratique, il existe trois types d'autorisation temporaire d'utilisation :

- L'ATU dite nominative (ATUn),
- l'ATU dite de cohorte (ATUc),
- et depuis 2019 l'ATU dite d'extension d'indication.

Il est important de noter que pour un médicament, ces dispositifs d'ATU peuvent coexister.

Quel que soit le dispositif, l'ATU est toujours évaluée et autorisée par l'ANSM.

L'octroi d'une ATU pour un médicament tient lieu d'autorisation d'importation.

Par ailleurs, le directeur général de l'ANSM peut prendre la décision de modifier, suspendre ou retirer une ATU pour des motifs de santé publique ou dès que les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies. Sauf en cas d'urgence, la suspension ou le retrait ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire ait été invité à fournir ses observations. La durée de suspension d'une ATUc ne peut excéder trois mois.

Le circuit du médicament sous ATU est dérogatoire, c'est-à-dire que ces médicaments sont uniquement prescrits par des médecins hospitaliers et dispensés par des Pharmacie à usage interne. Ils sont à destination de patients hospitalisés, ou à titre dérogatoire, délivrés au public dans le cadre de la rétrocession hospitalière.

De plus, tout médicament faisant l'objet d'une ATU est pris en charge par l'assurance maladie dès l'octroi de son autorisation sur la base d'un prix libre, dit « indemnité », fixé par les entreprises du médicament.

Enfin, tout médicament bénéficiant d'une ATU est soumis aux mêmes obligations de pharmacovigilance que les spécialités ayant une AMM. L'entreprise exploitante est, conformément aux bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance, tenue d'assurer la pharmacovigilance des médicaments en ATU.

3. L'ATU nominative ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

L'ATU nominative (ATUn) est délivrée pour un médicament à un patient nommément désigné qui ne peut participer à la recherche biomédicale dès lors que le médicament est susceptible de présenter une efficacité cliniquement pertinente et pour lequel le rapport bénéfice/risque est fortement présumé pour ce patient en l'état des connaissances scientifiques.

Ce dispositif peut permettre un accès encore plus précoce que les ATU de cohorte en intervenant très en amont de la délivrance de l'AMM (par exemple : maribavir dans le traitement des patients adultes transplantés, atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus, cf. Figure 2). Et à l'inverse, certaines ATUn peuvent être octroyées sur le long cours (par exemple : Mnesis[®] dans l'ataxie de Friedreich ou les cytopathies mitochondriales, cf. Figure 3) dès que l'industriel ne souhaite pas déposer d'AMM pour le produit concerné.

Cette autorisation est à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. Il est par conséquent considéré comme le titulaire de cette ATUn.

Le médecin doit justifier d'avoir fourni à son patient une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament.

Une demande d'ATUn ne peut être recevable que si elle remplit une des conditions suivantes :

- Le médicament a fait l'objet d'une demande d'ATU de cohorte ;
- Le médicament a fait l'objet d'une demande d'AMM ;
- Des essais cliniques sont conduits en France pour ce médicament ;
- Le titulaire des droits d'exploitation s'engage à déposer une ATU de cohorte ou une AMM dans un délai déterminé par l'ANSM ;
- L'état clinique du patient du fait de son urgence vitale nécessite le traitement immédiat par ce médicament. Ce cas s'applique pour le traitement des maladies aiguës sans alternative thérapeutique prise en charge par l'assurance maladie.

Néanmoins, une ATUn peut également être accordée, par dérogation, dans les situations suivantes :

- Lorsqu'en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ;
- Lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et que l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle autorisée via l'AMM et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité dans cette indication ;
- Lorsqu'une demande d'ATU de cohorte ou d'essais cliniques a été refusée dans l'indication sollicitée mais qu'il existe un bénéfice individuel pour le patient. Le cas échéant, le prescripteur et le patient doivent être informés des motifs dudit refus.

A l'exception des ATUn accordées dans des conditions dérogatoires, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT-RD) doit être mis en place. Il est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation. Celui-ci est présenté ci-après dans la section I.B.3.

Lors de l'initiation de la demande d'ATUn, le prescripteur doit consulter le référentiel des ATUn qui comporte pour chaque produit : les critères d'octroi et autres informations utiles telles que les conditions d'utilisation, le résumé caractéristiques des produits (RCP) (pour les médicaments ayant une AMM à l'étranger), et le PUT-RD le cas échéant. Dans les cas où le médicament n'est pas dans le référentiel ou, si la situation clinique du patient ne répond pas à au moins un des critères d'octroi mentionnés dans le référentiel, le prescripteur devra justifier sa demande.

La demande d'ATUn est ensuite adressée à l'ANSM par le pharmacien de la PUI.

Depuis 2020, ces demandes ont été dématérialisées et s'effectuent via l'application e-Saturne. Cette application, réservée au traitement des ATUn, est accessible à tous les professionnels de santé, issus d'établissement hospitalier et équipés de leur carte de professionnel de santé (CPS). Le système de téléservice e-Saturne permet la dématérialisation complète de la saisie des demandes d'ATUn et des autorisations, ainsi qu'une simplification et sécurisation des échanges entre les différents acteurs (prescripteurs, pharmaciens et ANSM), puis d'une facilitation des demandes de renouvellement et une réduction des délais de réponses de l'ANSM.

Chaque demande d'ATUn est alors instruite individuellement par les experts de l'ANSM. Cette évaluation peut être rapide (1 à 2 jours) dès que le médicament est inscrit sur le référentiel, ou peut-être plus longue autrement car elle dépendra du délai de constitution du dossier et de son évaluation. L'évaluation porte sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament dans l'indication sollicitée, ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

A l'issue de l'instruction, l'ANSM peut délivrer une ATUn ou la refuser. La décision de l'autorisation précise la durée de l'ATUn qui ne peut excéder une année. Toutefois, en cas de nécessité, des demandes de renouvellement d'ATUn sont possibles.

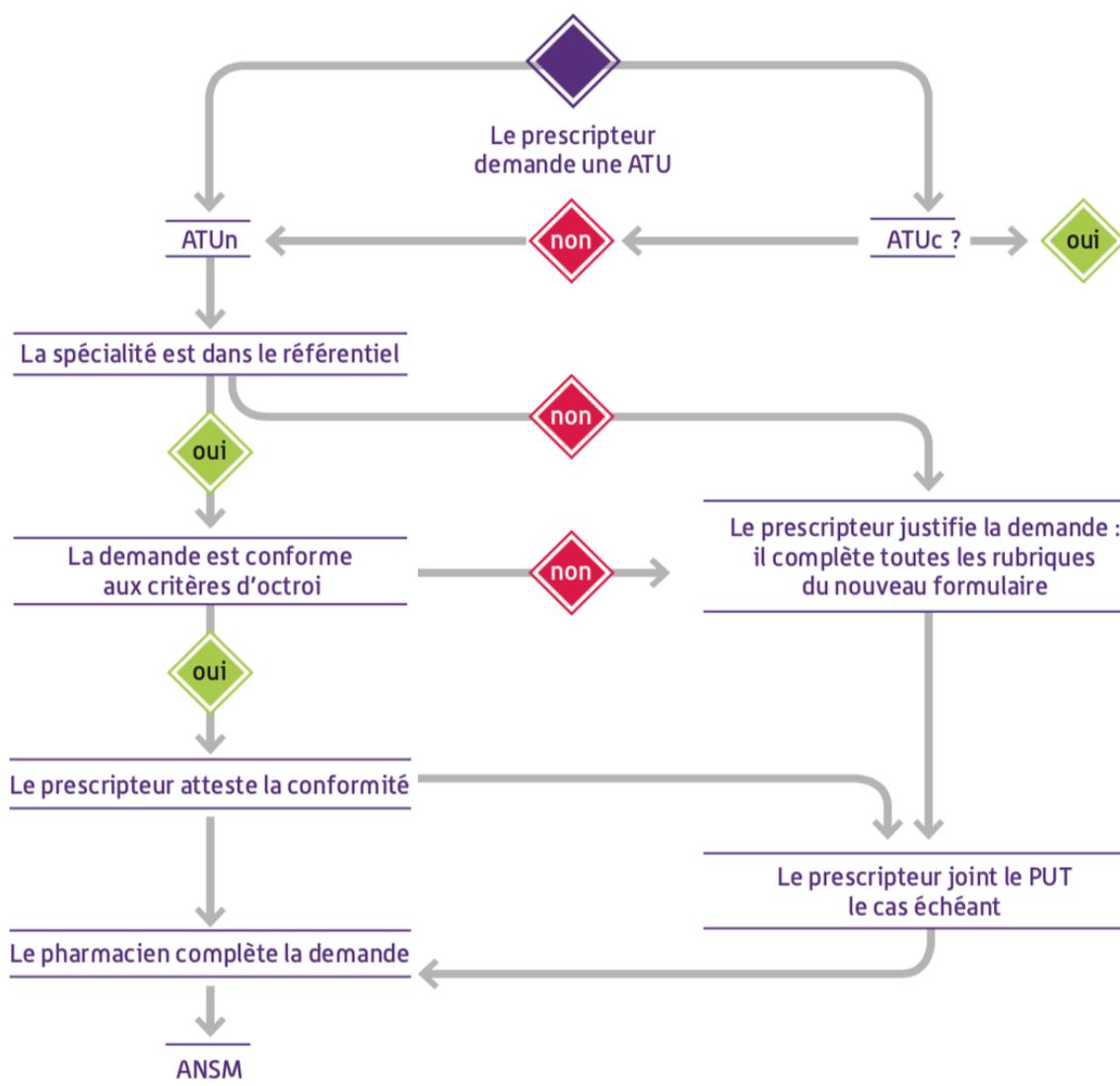


Figure 1 – Circuit de demandes d'ATU nominatives⁽¹¹⁾

La déclaration de tous effets indésirables doit se faire à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable fournie dans le PUT. Pour les ATUn n'ayant pas de PUT, la déclaration doit se faire auprès du Comité Régional de Pharmacovigilance (CRPV) à l'aide d'un formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site internet de l'ANSM, ou en contactant directement le CRPV.

Certaines ATUn sont autorisées pour une injection unique à un patient pour un produit, tandis que certaines sont octroyées pour le traitement d'une maladie chronique et peuvent ainsi conduire à un traitement à vie du patient. Il est par conséquent compliqué de déterminer le délai moyen de traitement d'un médicament sous ATUn.

Néanmoins, l'octroi d'une ATUn par l'ANSM ne permet pas forcément de pouvoir se procurer le médicament. Il est effectivement possible que le titulaire des droits d'exploitations refuse de fournir le médicament.

Enfin, l'ATUn tenant lieu d'autorisation d'importation, le pharmacien de l'établissement de santé peut importer, réceptionner et dispenser le médicament dès lors que l'ATUn est octroyée. Par ailleurs, une copie de cet octroi par l'ANSM doit être jointe à la commande en amont.

L'étiquetage des médicaments délivrés dans le cadre d'une ATUn doit a minima comporter :

- la dénomination du médicament ou le cas échéant son nom de code,
- le numéro de lot fabrication,
- et la date de péremption.

Il n'y a aucune obligation à ce que le contenu des informations sur ces étiquetages soient traduits en français. Ces médicaments sont très souvent des médicaments expérimentaux ou autorisés dans d'autres pays.

On peut constater sur la Figure 2, la présence d'un PUT pour la spécialité maribavir dans le référentiel de l'ANSM.

Spécialité(s) pharmaceutique(s)

MARIBAVIR 200 mg, comprimé

Substance active

Maribavir

Titulaire

Takeda

Critères d'octroi

Traitement des patients adultes transplantés, atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) ayant une infection à CMV réfractaire en cours, avec ou sans résistance identifiée, à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs.

Autres informations

 [Protocole d'utilisation thérapeutique AAC Maribavir](#)

Faire une demande d'AAC (autorisation d'accès compassionnel)

[Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'AAC](#)

En cas d'indisponibilité d'e-Saturne

Merci de contacter la cellule AAC : aac@ansm.sante.fr

Figure 2 – Extraction du référentiel des ATUn de maribavir ⁽¹²⁾

On remarque l'absence, sur la Figure 3, d'un PUT pour la spécialité Mnesis[®] sur le référentiel de l'ANSM. En effet, cette ATUn fait partie des ATUn dérogatoires. Cette spécialité n'est pas en cours de développement dans ces indications et le laboratoire ne prévoit pas de le commercialiser en France. Cette spécialité est importée depuis le laboratoire titulaire en Italie, où il dispose d'une AMM dans ces indications.

Spécialité(s) pharmaceutique(s)

MNESIS 45 mg, comprimé

Substance active

Idebenone

Titulaire

Takeda Italia Farmaceutical

Critères d'octroi

- Ataxie de Friedreich
- ou Cytopathies mitochondriales

Autres informations

- Stock disponible auprès de Takeda France
- Il existe un autre dosage d'idébénone : [Raxone 150 mg, comprimés pelliculés qui dispose d'une AMM en Europe - Site Communauté Européenne](#)

Faire une demande d'AAC (autorisation d'accès compassionnel)

[Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'AAC](#)

En cas d'indisponibilité d'e-Saturne

Merci de contacter la cellule AAC : aac@ansm.sante.fr

Figure 3 – Extraction du référentiel des ATUn de Mnesis[®] ⁽¹³⁾

4. L'ATU de cohorte ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

L'ATU de cohorte s'adresse à un groupe ou un sous-groupe de patients traités et surveillés suivant les critères définis dans un PUT-RD, établi entre l'ANSM et le laboratoire titulaire des droits d'exploitation.

A la différence de l'ATU nominative, l'ATUc est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai maximal d'un an à compter de la date d'octroi de l'ATU.

Ces ATUc concernent uniquement des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées.

En France, les ATUc correspondent à ce qu'on appelle le « compassionate use » en Europe, qui est introduit par l'article 83 du Règlement n°726/2004. Cet article entend par « usage compassionnel » la mise à disposition d'un médicament éligible à la procédure centralisée, pour des raisons compassionnelles, à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger et pour laquelle les patients ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

La mise en application d'un programme d'usage compassionnel reste de la compétence des états membres. Toutefois, l'avis positif du CHMP (« Committee for Medicinal Products for Human Use ») est obligatoire pour l'octroi d'une ATUc par l'ANSM en France. Par conséquent, une ATUc ne peut être octroyée trop en amont de l'octroi de l'AMM.

Pour procéder à la demande d'ATUc, le titulaire des droits d'exploitation doit soumettre un dossier comprenant :

- Un **formulaire** qui comprend les motifs de la demande d'ATUc, et le cas échéant, l'engagement à déposer une demande d'AMM ainsi que la date de dépôt envisagée.

- Un **dossier administratif** comprenant :
 - La copie de la demande d'AMM le cas échéant ;
 - Le projet du RCP, de la notice d'information des patients et d'étiquetage en français ;
 - Le projet de PUT ;
 - Les titres et les objectifs des essais cliniques en cours avec leur état d'avancement et les recherches programmées dans la même pathologie en France et à l'étranger, l'identité des investigateurs principaux en France ainsi que la désignation du ou des lieux de ces recherches ;
 - La copie de l'autorisation délivrée par l'autorité compétente concernée ainsi que le RCP et le PSUR (Periodic Safety Update Report = rapport périodique actualisé relatif à la sécurité), dans le cas où le médicament serait autorisé à l'étranger ;
 - La désignation européenne de médicament orphelin le cas échéant ;
 - Toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger dans l'indication sollicitée ;
 - La copie de(s) avis scientifique(s) délivrée(s) par l'ANSM, EMA, ou toute autorité compétente, le cas échéant ;
 - L'estimation du nombre de patients en France concernés par cette demande.

- Un **dossier relatif au médicament** : il doit contenir toutes les données pharmaceutiques et pharmaco-toxico-cliniques disponibles au moment de la demande et doit être au plus proche du format requis pour les dossiers d'AMM :
 - Le résumé du dossier incluant les rapports d'experts si disponibles ;
 - Les données chimiques, biologiques et pharmaceutiques ;
 - Les données précliniques et pharmacologiques ;
 - Et les données cliniques.

L'évaluation de cette demande par l'ANSM porte sur la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée, sur le projet de PUT-RD, les projets de RCP, notice patient et étiquetage, les conditions de prescription et de délivrance ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique disponible sur le marché en France.

A l'issue de l'instruction, l'ANSM peut délivrer une ATUc ou refuser la demande.

L'ATUc est accordée pour une indication précise et pour une durée d'un an. Néanmoins, de la même manière que le dispositif des ATUn, elle peut être renouvelée. L'ANSM fixe la périodicité du/des rapport(s) de synthèse à soumettre. La notification de cette autorisation est également accompagnée du RCP, de la notice patient, de l'étiquetage ainsi que du PUT-RD.

Par ailleurs, ces documents, les résumés des rapports de synthèse et la liste des médicaments disponibles sous ATUc sont diffusés sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

L'étiquetage des médicaments dispensé dans le cadre d'une ATUc doit, contrairement aux ATUn, être traduit en français. Il doit aussi être conforme à l'annexe IIIA de la décision d'ATUc et comporte a minima les informations suivantes :

- La dénomination du médicament ou son nom code, le cas échéant ;
- Le nom ou la raison sociale de l'adresse de l'exploitant ;
- Le numéro de lot de fabrication ;
- La date de péremption ;
- La voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;
- La composition en principe actif ;
- Les précautions particulières de conservation du médicament ;
- Les conditions de prescription et de délivrance.

Pour assurer le suivi national des effets indésirables liés au médicament dans le cadre d'une ATUc, l'ANSM peut désigner un CRPV pour assurer le suivi national de ces effets indésirables.

Enfin, en plus de respecter les modalités de déclaration des effets indésirables et de transmettre le(s) rapport(s) périodique(s) de synthèse, le titulaire des droits d'exploitation doit également, à chaque début de mois déclarer le nombre de nouveaux patients inclus dans l'ATUc et transmettre toute nouvelle donnée pouvant entraîner une modification de l'évaluation du rapport bénéfice/risques liés au médicament.

5. Contenu du PUT et rapport périodique de synthèse ⁽¹⁵⁾

Conformément à l'article R.5121-70 du CSP, toutes les ATU, exceptées les ATUn accordées à titre dérogatoire, sont subordonnées à la conclusion d'un protocole d'utilisation thérapeutique

et de recueil d'information (PUT-RD). Il est élaboré par le titulaire des droits d'exploitation du médicament en collaboration avec l'ANSM.

Les divers objectifs de ce PUT sont d'apporter aux prescripteurs toute l'information pertinente sur le médicament et ses modalités d'utilisation, d'organiser la surveillance des patients et de recueillir les données relatives à l'utilisation réelle du médicament, aux caractéristiques des patients traités ainsi qu'à l'efficacité et aux effets indésirables résultants de l'utilisation de ce médicament en vue de l'élaboration et de la transmission à l'ANSM du rapport périodique de synthèse.

Ce PUT-RD doit contenir les éléments suivants :

- Les conditions de délivrance de l'ATU et l'objet de ce PUT ;
- Les modalités de prescription, de délivrance et d'utilisation du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités ;
- Les modalités de recueil des informations relatives aux caractéristiques des patients, à l'utilisation effective du médicament, à l'efficacité du médicament et aux effets indésirables résultants de son utilisation ;
- Les obligations relatives à la pharmacovigilance ainsi que leurs modalités de mises en œuvre ;
- Les modalités d'information du patient et de son représentant légal le cas échéant quant à l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament ;
- Le rôle de chaque intervenant impliqué dans cet ATU (professionnels de santé, titulaire des droits d'exploitation, CRPV) ;
- Pour les ATUc seulement, les caractéristiques des patients susceptibles d'être traités en conformité avec le RCP ;
- Et les modalités de diffusion de ces rapports périodiques de synthèse aux partenaires concernés.

Le PUT-RD, une fois approuvée par l'ANSM, peut être transmis aux médecins prescripteurs, aux pharmaciens, aux CRPV et aux centres antipoison par le titulaire des droits d'exploitation ou le cas échéant, son mandataire.

Le titulaire des droits d'exploitation doit ensuite assurer sa mise en place, contrôler que chaque patient respecte les critères d'inclusion établis dans le PUT-RD et le RCP.

L'entreprise exploitante analyse l'ensemble des données recueillies auprès des prescripteurs et des pharmaciens. Puis, elle établit un rapport périodique de synthèse comportant l'analyse de l'ensemble des données collectées dans le cadre du PUT-RD, mais aussi toutes les informations pouvant entraîner une modification du rapport entre le bénéfice et les risques du médicament.

Ces rapports comportent des données actualisées sur le produit à l'étranger, la description des modalités réelles d'utilisation du médicament dans le cadre de l'ATU (population, posologies, critères d'utilisation, associations médicamenteuses, etc.) à partir des informations recueillies par le prescripteur, les données d'efficacité, les données de pharmacovigilance, et le cas échéant, des données actualisées relatives aux essais cliniques.

Une fois ce rapport validé par l'ANSM, il est diffusé par l'entreprise exploitante aux prescripteurs, pharmaciens, CRPV et centre antipoison.

Ces rapports sont également publiés sur le site internet de l'ANSM.

6. Coût et prise en charge des médicaments en ATU ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Un médicament en ATU peut être fourni à titre gracieux ou onéreux par le laboratoire exploitant. Le prix du médicament sous ATU est fixé par le laboratoire lui-même sans avis de la Commission de la transparence (CT), ni négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS). Toutefois, si le prix ou le tarif de remboursement fixé ultérieurement par le CEPS lors de son inscription sur les listes est inférieur à celui fixé par le laboratoire, celui-ci doit reverser obligatoirement l'intégralité de cette différence sous forme de remise. Cette somme est ainsi reversée à l'assurance maladie. Les laboratoires exploitants doivent ainsi être très vigilants au moment de la fixation du prix du médicament en ATU.

Conformément à l'article L.5121-12 du CSP, les médicaments faisant l'objet d'une ATU peuvent être achetés, pris en charge et utilisés par les collectivités publiques sans figurer sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Ainsi, ils sont automatiquement pris en charge par l'assurance maladie.

7. Prise en charge « Post ATU »⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Dès l'obtention d'une AMM, le directeur général de l'ANSM fixe une date à laquelle cesse l'ATUc ou la délivrance d'ATUn. Cette date ne peut être inférieure à un mois à compter de la notification de la décision d'AMM, ni excéder trois mois, sauf exception.

Cette date dépend du délai nécessaire à la mise en conformité des articles de conditionnement (notice et étiquetage) et à la mise en œuvre du plan de gestion des risques et du plan de minimisation des risques. Cette date ne dépend pas de l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursés et/ou de l'agrément aux collectivités.

Néanmoins, comme abordé précédemment, les délais d'inscription du médicament sur les listes sont longs et ont tendance à se prolonger dans un contexte de forte tension sur les prix. Suspendre l'ATU à ce moment, alors que le médicament n'est pas encore commercialisé, conduirait à priver les patients de leur traitement pendant plusieurs mois. Une continuité de traitement est alors nécessaire durant cette période de transition.

Aussi, une phase dérogatoire dite de « post-ATU » a été mise en place, via l'article 48 de la Loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, pour assurer ce relais. Tout médicament ayant bénéficié d'une ATU peut continuer à être délivré par les établissements de santé et pris en charge par l'assurance maladie. Ce dispositif est venu pérenniser l'article 24 de la loi dite « Médicaments » de 2011 qui avait mis en place un dispositif expérimental visant à poursuivre la délivrance et la prise en charge d'un médicament sous ATU avant leur inscription au remboursement, pour une période de 7 mois maximum.

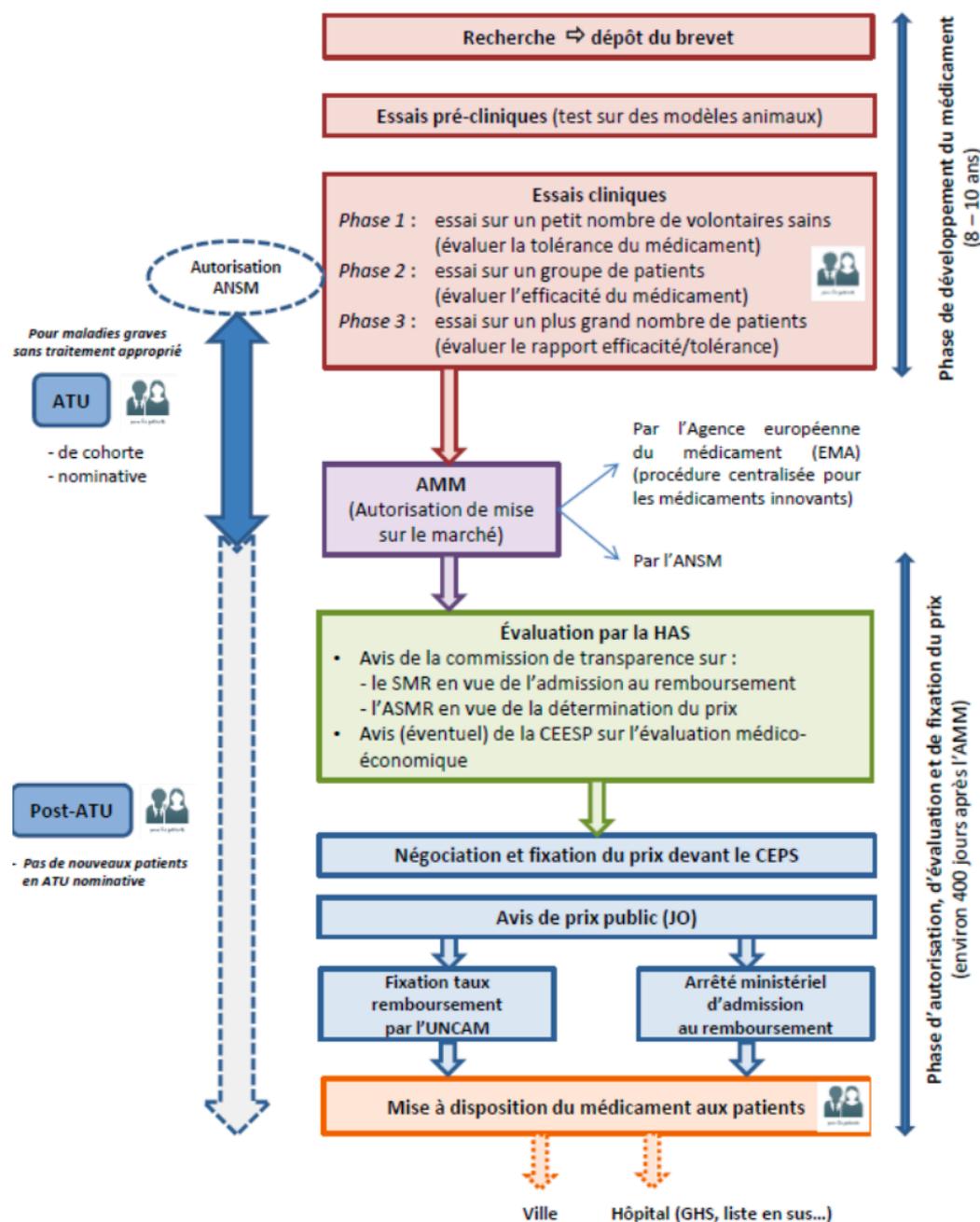


Figure 4 – Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament ⁽²⁰⁾

Désormais, ce régime de relais est ouvert entre la date d'arrêt de l'ATU fixée par l'ANSM après l'obtention de l'AMM jusqu'à son inscription au remboursement. L'intérêt du dispositif des ATU n'est plus seulement d'anticiper l'AMM, mais aussi d'anticiper la commercialisation effective du médicament.

Pour les médicaments en ATUc, le traitement d'un nouveau patient ultérieurement à l'obtention de l'AMM pourra être pris en charge si les indications de l'ATU et de l'AMM sont respectées,

mais aussi, quand les patients respectent les conditions de l'AMM et non celles de l'ATU dès qu'ils n'existent pas d'alternative thérapeutique.

Pour les médicaments en ATU, la prise en charge en « post ATU » est limitée seulement aux patients dont le traitement avait été initié en ATU avant l'obtention de l'AMM, sous réserve que l'indication est incluse dans les conditions de l'AMM.

8. L'ATU de cohorte d'extension et l'accès direct au post-ATU (21)(22)(23)(24)(25)

Jusqu'à tout récemment, le dispositif des ATU était réservé aux médicaments ne disposant pas d'une AMM. Ainsi tout médicament ayant déjà une AMM dans une indication ne pouvait pas être mis à disposition du patient via le dispositif des ATU pour une autre indication en cours de développement. Par conséquent, toute extension d'indication devient impossible au-delà de la première AMM. Cela s'est avéré être un frein à l'innovation thérapeutique et contraire à la mise à disposition rapide de produits innovants pour des patients en situation d'impasse thérapeutique.

Le 10 juillet 2018, le 8^{ème} Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) s'était réuni sous l'autorité du Premier ministre et en présence de plusieurs membres du gouvernement. Ce conseil était dédié à la restauration de l'attractivité de la France et au développement des solutions de santé de demain. Parmi les principales mesures annoncées, la première thématique était dédiée à l'accélération plus rapide à l'innovation pour les patients. Pour cela, une des mesures phares présentées était d'étendre les dispositifs d'accès précoce à l'innovation et de permettre de disposer d'un accès rapide à certains produits pour des extensions d'indications thérapeutiques. En effet, l'ancien dispositif des ATU s'est avéré être trop contraignant pour de nombreux médicaments ayant de multiples indications.

Par exemple en oncologie, de nouveaux traitements tels que les immunothérapies ne ciblent plus les cellules cancéreuses directement mais le système immunitaire du patient. Ils ciblent précisément les mécanismes biologiques qui jouent un rôle dans le développement des tumeurs et donc peuvent agir sur des tumeurs localement différentes mais présentant les mêmes

anomalies moléculaires. Ainsi, ils peuvent être efficaces de manière transversale sur différents types de cancer.

Les préconisations de ce 8^{ème} CSIS ont été respectées à travers l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2019 qui a permis d'élargir les situations dans lesquelles un accès précoce à certains produits de santé pouvait être autorisé et faire l'objet d'une prise en charge :

- Pour les nouvelles indications d'un médicament disposant d'une AMM pour au moins l'une de ses autres indications : il s'agit des ATU d'extension d'indication ;
- Pour les médicaments n'ayant pas bénéficié, pour une indication particulière, d'une ATU, et qui ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée : il s'agit de l'accès direct au post-ATU.

Le décret n°2019-855 du 20 août 2019 a entériné la loi en précisant les conditions d'octroi de cet accès précoce et les règles de prise en charge associées.

Ainsi l'article R.163-32-1 précise que la prise en charge par l'assurance maladie au titre de l'« ATU de cohorte d'extension » d'une ou plusieurs indications d'une spécialité disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation et disposant d'une autorisation de mise sur le marché pour au moins une indication différente ; et au titre de l'« accès direct au post-ATU » dans une ou plusieurs indications d'une spécialité disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette ou ces indications, et qui n'a pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation pour cette ou ces indications ; est subordonnée au respect, pour chacune des indications considérées pour la prise en charge, de l'ensemble des conditions suivantes :

- 1) La spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;
- 2) Il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité ;
- 3) La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;
- 4) La spécialité est susceptible d'être innovante ;

- 5) La spécialité est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables ;
- 6) Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée pour la spécialité ou l'entreprise s'engage à en déposer (excepté pour l'« Accès direct au post-ATU »).

L'ATU d'extension d'indication :

L'appréciation de ces conditions (conditions 1 à 6 listées ci-dessus) est ainsi soumise pour avis à la CT qui doit se prononcer dans les 45 jours suivant la réception des éléments permettant l'évaluation du dossier. Bien évidemment, la soumission du dossier de demande de prise en charge précoce est subordonnée à l'octroi de l'ATU en amont par l'ANSM.

La demande d'ATU d'extension d'indication est régie par les mêmes obligations que l'ATU de cohorte présentée précédemment dans la section I.B.2.

L'accès direct au post-ATU :

L'appréciation de ces conditions (conditions 1 à 5 listées ci-dessus) est soumise pour avis à la CT, dans un premier temps, qui doit se prononcer dans les 45 jours suivant la réception des éléments permettant l'évaluation du dossier. Puis la CT fait parvenir son avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale qui, dès réception, déclenche le point de départ de 45 jours pour notifier le montant de la compensation par les ministres.

Enfin, pour ces deux dispositifs, l'arrêté du 11 octobre 2019 pris en application dudit décret précise les mentions figurant sur l'ordonnance portant prescription du produit en vue d'informer le patient sur le caractère précoce et dérogatoire de la prise en charge associée. La prise en charge par l'assurance maladie est ainsi également subordonnée à l'ajout de la mention suivante : « la prise en charge de cette spécialité/produit ou prestation intervient dans le cadre d'une prise en charge « précoce » par l'assurance maladie. A ce titre, cette prise en charge ne peut être que transitoire ».

9. Publicité et ATU⁽⁹⁾

Un médicament soumis à une ATU ne peut pas faire l'objet de publicité. En effet, en France, il est interdit de promouvoir des médicaments n'ayant pas d'AMM.

Toutefois, les médicaments entrant dans le dispositif de « post-ATU » peuvent faire l'objet de publicité car ils ont obtenu une AMM.

B. La réglementation des Recommandations Temporaires d'Utilisation

1. Historique de la réglementation des Réglementations Temporaires d'Utilisation ⁽¹⁹⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

Introduit en 2011, la réglementation des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) est bien plus récente.

En France, les médecins bénéficient de la liberté de prescription. En effet, dans l'article 8 du code de déontologie médicale (article R.4127-8 du CSP), il est précisé que :

« Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance.

Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins.

Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».

Par conséquent, le médecin dispose de la liberté de prescrire un médicament disponible sur le marché si celui-ci lui semble plus approprié pour son patient. Cette notion de « disponibilité » précise que le médicament doit être sur le marché en France. Ainsi, le médecin peut légalement prescrire un médicament, qui a obtenu une AMM, pour le traitement d'une pathologie qui elle n'a pas eu d'AMM dans l'indication sollicitée, c'est ce qu'on appelle le « hors AMM ».

Le médicament prescrit dans ce cadre de « hors AMM » a déjà un profil d'effet thérapeutique, d'efficacité et de sécurité établi. Toutefois, son rapport bénéfice/risque n'est pas connu dans les autres indications.

La prescription hors AMM n'est pas prise en charge par l'Assurance Maladie. Par conséquent et conformément à l'article L.162-4 du Code de la sécurité sociale (CSS), il est précisé que :

« Les médecins sont tenus de signaler sur l'ordonnance, support de la prescription, le caractère non remboursable des produits, prestations et actes qu'ils prescrivent (...) lorsqu'ils prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ou des conditions ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie ».

L'affaire du Mediator® en 2009 a révélé les failles de ce système. Commercialisé depuis 1976 par le laboratoire Servier comme traitement adjuvant au régime dans les hypertriglycéridémies et le diabète avec surcharge pondérale, le benfluorex (Mediator®) a été largement prescrit pour maigrir à travers son action anorexigène. D'après une étude de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) de Boulogne, depuis 1998, les indications thérapeutiques n'étaient pas respectées dans 35% des cas. Or il s'est avéré que la prise de Mediator® a aggravé le risque d'hospitalisations pour valvulopathies cardiaques et a causé beaucoup de préjudices. En 2010, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – prédécesseur de l'ANSM), a évalué que 500 patients seraient décédés à cause du Mediator®.

La prescription hors AMM n'est pas sans danger et il a ainsi été mis en évidence qu'elle devait faire l'objet d'un encadrement rigoureux. Cette affaire a engendré une profonde remise en question de la politique du médicament et du dispositif de pharmacovigilance.

Cette affaire va alors aboutir à la loi du 29 décembre 2011, dite loi Bertrand, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, qui introduit pour la première fois la notion de RTU. Les RTU ont ainsi pour objet d'autoriser, après évaluation de l'ANSM, l'utilisation d'un médicament en dehors des indications prévues par son AMM.

La première RTU voit le jour en mars 2014 pour la prescription du Baclofène® dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

2. La Recommandation Temporaire d'Utilisation ⁽²⁰⁾⁽³⁰⁾

A la différence des ATU, les demandes de RTU sont établies pour des médicaments ayant déjà une AMM, ainsi la RTU ne constitue pas à proprement parler un dispositif d'accès précoce à des produits innovants. Néanmoins, elles peuvent être considérées comme telles, c'est-à-dire un dispositif d'accès à l'innovation, car elles peuvent permettre d'autoriser le recours à une nouvelle indication mise en évidence au cours du cycle de vie du produit.

Le dispositif des RTU est réglementé par l'article L.5121-12-1 du CSP. De ce fait, l'ANSM peut encadrer les prescriptions non conformes à leur AMM sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque soit présumé favorable dans l'indication concernée.

L'objectif de ces RTU est de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés.

A noter que la prescription hors AMM et sans RTU demeure possible sous réserve que le prescripteur la juge indispensable et qu'il n'y ait pas d'alternative médicamenteuse sur le marché. Le prescripteur doit par ailleurs apposer sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription hors AMM ».

3. Procédure d'évaluation d'une demande de RTU⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

La demande de RTU n'est pas à l'initiative des industriels mais des acteurs institutionnels. En effet, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la HAS, l'UNCAM, l'INCa, etc. peuvent signaler à l'ANSM toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU.

Dans les cas où l'ANSM envisage de faire suite à ces requêtes, elle demande au titulaire des droits d'exploitation du médicament de lui transmettre dans un délai de 3 mois les informations suivantes :

- Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du médicament dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation ;
- Les titres et objectifs des essais cliniques en cours et leur état d'avancement ainsi que ceux programmés en France ou en dehors et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France, le cas échéant ;
- Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- Un projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité ;
- Si l'indication ou les conditions d'utilisation de ce médicament concernées sont autorisées dans un autre État, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le RCP, ainsi que le dernier PSUR ou les documents équivalents ;
- Une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre État, le cas échéant ;
- La copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'EMA ou par l'autorité compétente d'un autre État, le cas échéant.

De plus, l'ANSM peut également demander l'avis du centre de référence compétent si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent une maladie rare, et l'avis de l'INCa s'ils concernent le traitement d'un cancer.

L'ANSM évalue ensuite cette demande sur la base d'une présomption du rapport bénéfique/risque favorable dans l'indication concernée et peut enfin octroyer ou refuser une RTU.

Accordée pour une durée de **3 ans** avec possibilité de renouvellement, l'autorisation de RTU mentionne :

- l'indication,
- la posologie et le mode d'administration,
- les effets indésirables,
- et le classement de la spécialité dans les catégories mentionnées à l'article R.5121-36 du CSP, s'il diffère de celui indiqué dans l'AMM.

Elle peut concerner plusieurs spécialités si celles-ci appartiennent au même groupe de génériques.

La RTU prévoit les modalités de suivi des patients et de recueil d'informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un PUT-RD ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données. A cet effet, l'octroi de la RTU impose l'obligation à l'industriel titulaire des droits de l'AMM de mettre en place un suivi des patients traités, à ses frais, retraçant les données relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions d'utilisation du médicament dans l'indication considérée.

4. Coût et prise en charge⁽³⁰⁾

Le coût d'une spécialité sous RTU demeure le même que celui de cette spécialité prescrit dans les conditions de son AMM.

De la même manière que la prescription hors AMM, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance qu'il s'agit d'une prescription sous RTU. Néanmoins, à l'inverse des prescriptions hors AMM, les RTU sont prises en charge par l'assurance maladie.

5. Évolution du dispositif des RTU suite au PLFSS de 2014 ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

La loi de financement pour la sécurité sociale de 2014 est venue amender l'article L.5121-12-1 du CSP et l'article L.162-17-2-1 du CSS. L'État français cherchait une solution pour autoriser un médicament, Avastin[®], sans AMM dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge par le biais d'une RTU alors qu'il existait une alternative thérapeutique, le Lucentis[®], mais bien plus onéreuse. Pour contourner cette difficulté, le gouvernement s'est appuyé sur une décision de la cour de justice européenne qui a permis la jurisprudence suivante sur la prescription d'un médicament en dehors de son AMM : « même dans le cas où une alternative existe, dès lors que cette alternative n'a pas la même substance active, ni le même dosage, ni la même forme pharmaceutique ».

Cette décision a donc permis d'attribuer une RTU même en présence d'une alternative thérapeutique et ainsi le médicament peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM à condition qu'il n'existe pas sur le marché de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique ayant une AMM ou une ATU dans l'indication considérée et sous réserve qu'il existe une RTU approuvée en amont par l'ANSM dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation.

C. État des lieux

1. Autorisations Temporaires d'Utilisation⁽²⁰⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾

Les dispositifs français d'ATU demeurent parmi les meilleurs au monde. Leur mise en place a permis un accès plus précoce aux traitements pour les patients.

En 2020, plus de 30 000 nouveaux patients ont pu bénéficier de ces innovations. En effet, 23 447 patients ont été nouvellement inclus dans le dispositif des ATUn et 7 300 dans le dispositif des ATUc.

Plus de 40 000 ATUn ont été délivrées au cours de l'année 2020 pour un total de 266 spécialités pharmaceutiques. Ce nombre d'autorisations a pratiquement doublé en deux ans. Cette augmentation est liée d'une part à l'augmentation du nombre de médicaments en ATUn et d'autre part à la mise à disposition du MitoSol[®], dans le glaucome, pour palier à la rupture de stock de la mitomycine, qui a permis de traiter plus de 6 000 patients.

A ce jour, on dénombre plus de 190 substances actives inscrites sur le référentiel des ATUn.

BILAN DES ATU NOMINATIVES

	2016	2017	2018	2019	2020
Octrois d'ATU nominative	27 095	22 295	21 633	26 528	40 437
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	205	253	217	227	266
Patients inclus	19 625 <i>dont 14 029 en initiation de traitement</i>	16 621 <i>dont 11 390 en initiation de traitement</i>	15 987 <i>dont 11 342 en initiation de traitement</i>	NA ⁽⁶³⁾	23 347

Figure 5 – Bilan des ATU nominatives ⁽⁴⁰⁾

On constate également une forte augmentation du nombre d'ATUc octroyées sur ces dernières années. Trente-sept nouvelles ATUc en 2020 contre vingt en 2018 et 2019 et onze ATUc en 2017. L'augmentation du nombre d'ATUc de 46% de l'année 2019 à 2020 est principalement due à l'élargissement de son périmètre aux extensions d'indication depuis la LFSS 2019.

BILAN DES ATU DE COHORTE

	2016	2017	2018	2019	2020
Nouvelles ATU de cohorte	10	11	20	20	37
Médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	9	8	16	14	20
Patients nouvellement inclus	11 909	8 250	5 642	3 766	7 300

Figure 6 – Bilan des ATU de cohorte ⁽⁴⁰⁾

Se référer à l'Annexe 1 pour voir la liste des ATUc en cours.

Bien que le dispositif d'ATU soit parmi les meilleurs au monde, il apparaît de plus en plus fragilisé, notamment dans sa capacité à répondre à l'ensemble des besoins thérapeutiques urgents, à accompagner facilement l'innovation et garantir un accès équitable vis-à-vis des enjeux de régulation des prix et de procédures insuffisamment fluides, et à maintenir l'attractivité de la France face à l'environnement concurrentiel des autres pays.

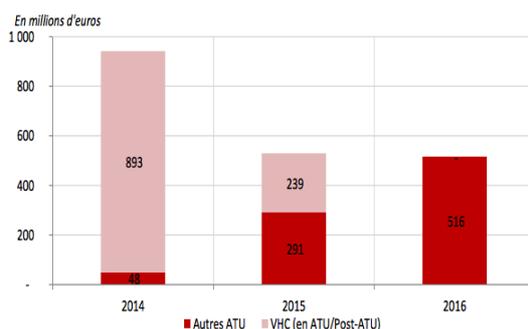
➤ Fragilisé face à l'innovation thérapeutique

Ce dispositif relevait jusqu'à alors uniquement du champ de l'ANSM, qui était en charge de chaque évaluation et de chaque autorisation. Le produit n'était en aucun cas évalué par la HAS. Néanmoins et depuis sa création, l'accès précoce au marché est destiné à un grand volume de patients et financé par l'assurance maladie. Pour rappel, les laboratoires bénéficient d'une liberté tarifaire. De plus, très souvent ce prix sert de référence pour la négociation du prix dans les autres pays de l'Union Européenne.

Les dépenses liées aux ATU sont de plus en plus élevées. Le coût pour l'assurance maladie était estimé à 110 millions par an jusqu'en 2013 et a atteint 1 milliard d'euros en 2014 et 2016.

D'une part, on constate une forte hausse du nombre de produits bénéficiant d'une ATU depuis les années 2010.

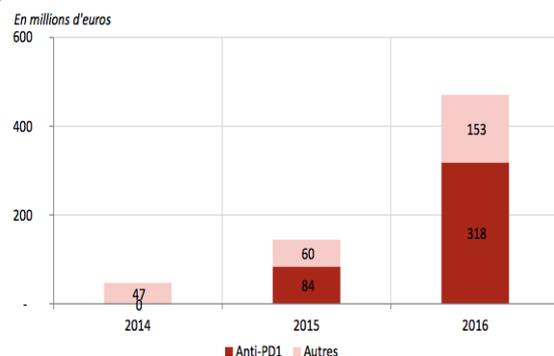
D'autre part, ces dernières années sont marquées par l'innovation thérapeutique à des prix extrêmement élevés de par la nature des médicaments. Les traitements contre l'hépatite C, dont le Soldavi® (sofosbuvir) en ATU de cohorte d'octobre 2013 à novembre 2014, puis d'autres en ATUc jusqu'en 2016, ont coûté près de 988 millions d'euros en 2014, 674 millions en 2015 et 987 millions en 2016.



Note de lecture : En 2016, la dépense des médicaments sous ATU inscrits en rétrocession s'élève à 1Md€ dont 400M€ pour les médicaments utilisés dans le traitement du de l'hépatite C. (Source : Rétroced'AM 2013-2016 tous régimes)

Figure 7 – Montants remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU en rétrocession⁽³⁸⁾

Puis, les molécules anticancéreuses dont les anti-PD1 sont arrivés et ont coûté, en 2016, 471 millions d'euros à l'assurance maladie. On retrouve deux grandes catégories de traitements anticancéreux, les thérapies ciblées et les immunothérapies spécifiques, dont la part de marché a augmenté de 11 à 46 % en 10 ans. En 2016, près de 80% des dépenses hospitalières au titre des ATU portaient sur seulement 4 produits : Opdivo®, Darzalex®, Entyvio® et Keytruda®. Parmi ces molécules, 3 sont des anticancéreux et deux sont de la classe des anti-PD1.



Note de Lecture : En 2016, la dépense des médicaments sous ATU administrés à des patients hospitalisés est de 471 M€ dont 318M€ pour les anticancéreux Anti-PD1 (Source : FICHECOMP, ScanSanté, ATIH)

Figure 8 – Montants remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU administrés à des patients hospitalisés ⁽³⁸⁾

Enfin, la durée moyenne d'une ATUc de 2011 à 2015 était de 2 ans. Toutefois, on constate l'allongement de la phase post-ATU qui impacte aussi grandement le coût pour l'assurance maladie. Il existe une réelle problématique de régulation financière de ce dispositif.

➤ Fragilisé face à l'hétérogénéité de l'évaluation

D'après la HAS, tous les médicaments dans le cadre des ATU ne constituent pas nécessairement des ruptures d'innovation.

Un rapport, daté de septembre 2017 à la commission des comptes de la sécurité sociale, indique que si « cette évaluation confirme le plus souvent l'efficacité globale des traitements », « leur performance par rapport aux alternatives thérapeutiques, lorsqu'elles existent, n'est pas toujours avérée ».

En effet, depuis 2017, 77% des molécules ont obtenu un service médical rendu (SMR) important, 7% modéré, 2% faible et 5% insuffisant, mais seulement 2% d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau II (importante), 26% de niveau III (modérée), 58% de niveau IV (mineure) et 14% de niveau V (sans aucune amélioration).

Ce constat révèle que les ATU sont accordées de manière très large avant de déboucher sur des évaluations médiocres et souvent décevantes par la HAS.

Pour l'ANSM, cette hétérogénéité est liée à ces évaluations par la HAS a posteriori des produits sous ATU pour lesquels l'ANSM a donné son autorisation bien en amont. L'agence se doit d'endosser une politique de prise de risque en octroyant à ces produits un accès précoce sur le marché afin de répondre aux besoins des patients. Au stade de l'octroi de l'ATU, l'agence évalue le médicament sur la présomption d'un rapport bénéfice favorable.

Pour l'ANSM, il semble préjudiciable de « verrouiller » en amont ce dispositif. Une solution pourrait être de se tourner vers un meilleur suivi en aval des médicaments sous ATU.

➤ Fragilisé face à l'insuffisant recueil des données

Le recueil et l'exploitation des données cliniques au cours de la mise en œuvre de l'ATU constituent des enjeux majeurs pour la bonne évaluation finale des produits supposés innovants. Il est important d'obtenir les données d'utilisation de produits en ATU car elles représentent les données issues d'une première utilisation des médicaments en conditions de vie réelle. En effet, a contrario, les données dans les dossiers d'AMM sont uniquement issues des essais cliniques et sont donc le résultat de peu de situations d'utilisation.

La phase d'ATU peut conforter les données d'efficacité et de sécurité des médicaments présumés innovants et permettre d'analyser les pratiques de modalités de prise du traitement.

Néanmoins, les données issues du suivi d'utilisation à recueillir de manière obligatoire sur la base PUT-RD sont lacunaires et de qualités médiocres.

La Commission de Transparence déplore le fait que le résultat de ces suivis des médicaments sous ATU ne soit pas de qualité suffisante pour enrichir son évaluation. Ces données peuvent s'avérer très précieuses dans l'évaluation de tout médicament, notamment dans le traitement des maladies rares où les données issues des essais cliniques sont limitées en raison du faible nombre de patients.

Le système de collecte de données doit être consolidé. Pour ce faire, il faut renforcer l'obligation de collecte de ces données auprès des industriels et des médecins, d'une part, mais également inciter à transmettre ces données à la fois à la HAS et à l'ANSM et plus seulement à l'ANSM.

Ce système consolidé pourrait permettre de réviser, à tout moment, le statut d'une ATU et de répondre à la problématique précédemment énoncée de l'hétérogénéité de l'évaluation entre l'ANSM en amont et la HAS à la fin du circuit. Il pourrait être envisagé en contrepartie de délivrer des ATU de manière plus rapide et plus souple afin d'intervenir encore plus en amont de l'octroi de l'AMM.

Cette possibilité pourrait également satisfaire les industriels, pour éviter de les contraindre à rembourser a posteriori des montants trop importants dans les cas où ils obtiennent une ASMR de niveau V.

➤ Fragilisé face à la non attractivité financière due à la LFSS pour 2017

L'article 97 de la LFSS pour 2017 avait pour objectif de préserver les dispositifs d'ATU et de post ATU via deux piliers :

- 1) Instauration du plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient sous ATU. Le coût annuel par patient est limité à 10 000 euros pour tout produit ayant un chiffre d'affaire supérieur à 30 millions d'euros par an. Ce plafonnement se traduit par la mise en place d'un remboursement rétroactif annuel à l'assurance maladie sous la forme d'une remise. Pour le ministère, ce plafonnement permettrait indirectement de mettre fin ou de limiter le régime de liberté tarifaire de l'industriel.
- 2) Mise en place d'un nouveau mode de calcul pour le montant de remboursement rétroactif du différentiel entre l'indemnité du prix fixé par l'industriel et le prix défini par le CEPS après obtention de l'AMM. Le montant calculé autrefois sur la base du prix ou tarif de remboursement se fait à présent par rapport au « prix net de référence ». Ce dernier est calculé à partir du niveau prévisionnel des prix nets de remises sur les trois années à venir. L'industriel doit alors anticiper le volume de vente de sa spécialité. Ce dernier veut inciter les industriels à conclure rapidement avec le CEPS sur un accord de prix, permettant de sortir du régime de post ATU.

Cette loi a fragilisé le dispositif des ATU, car le plafonnement aboutit à la dégradation de la valeur marchande de l'innovation et le nouveau mode de calcul du remboursement est jugé trop

complexe. Ceci dissuade les industriels de se lancer dans l'ATU. Il remet en cause la lisibilité et la prévisibilité du mécanisme de sortie des ATU et demande à mettre en place un mécanisme de remise sur un chiffre d'affaires potentiel. Les petits laboratoires biotechnologiques ne peuvent pas financièrement se lancer dans ce dispositif, quant aux plus grandes structures, les sièges sociaux se situent à l'étranger et il est alors compliqué de leur présenter le système français et leur faire accepter. Cette loi qui avait initialement pour but de préserver ces dispositifs vient, en fin de compte, diminuer leur attractivité.

En effet, d'après une enquête du Leem, 28 % des entreprises du médicament déclarent avoir renoncé à solliciter une ATU depuis la mise en place de la LFSS pour 2017.

2. Recommandations Temporaires d'Utilisation⁽²⁰⁾⁽⁴⁰⁾

Le dispositif des RTU est jugé lourd et rigide en raison des contraintes procédurales et administratives.

La collecte de données est très compliquée à mettre en place aussi bien pour l'industriel, que pour les médecins prescripteurs qui ne sont pas rémunérés car la réglementation est trop lourde et ne concerne que trop peu de patients.

En 2020, 5 nouvelles RTU ont été octroyées par l'ANSM.

II. La réforme des Autorisations d'Accès Précoce et Compassionnel

A. Contexte

1. Loi de Financement pour la Sécurité Sociale (LFSS) 2021 ⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾

Créée par la révision de la Constitution du 22 février 1996, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) vise à maîtriser les dépenses sociales et de santé en permettant de fixer des objectifs de dépenses en fonction des recettes. Cette loi est votée tous les ans par le Parlement. En amont de ce vote, un projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) est élaboré par la Direction de la Sécurité Sociale et la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale, puis adopté en Conseil des ministres avant d'être déposé à l'Assemblée nationale au plus tard le 15 octobre. L'Assemblée Nationale analyse et adopte ensuite ce projet puis le vote en fin d'année après accord du Sénat. C'est ainsi que depuis 1996, le Parlement a un droit de regard sur l'équilibre financier de la sécurité sociale.

Comme vu dans la première partie de cette thèse, les LFSS ont permis d'amener à de nombreuses reprises la réglementation de ces dispositifs d'ATU et de RTU. C'est par ailleurs à la lecture de ces nombreux amendements, que ces dispositifs s'avèrent être complexes et difficilement lisibles.

2. L'article 78 de la LFSS pour 2021 ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

La crise sanitaire survenue en 2020 a permis de reconnaître l'industrie pharmaceutique comme secteur prioritaire. En effet, cette crise a permis de prendre conscience de l'importance de la santé et des limites de la régulation française.

A ce titre, dans la continuité du plan « France Relance » annoncé par le Gouvernement le 3 septembre 2020, l'article 78 de la LFSS 2021, promulgué le 29 décembre 2020, vient réformer intégralement l'actuel système d'accès et de prise en charge des médicaments à titre dérogatoire dans un objectif de relancer l'innovation thérapeutique et l'attractivité de la France : c'est la **réforme de l'Accès Précoce et de l'Accès Compassionnel**.

Cette dernière a procédé à la refonte totale des procédures d'autorisation temporaire et dérogatoire des médicaments en supprimant l'ATUn, l'ATUc, le post-ATU, l'ATU d'extension d'indication, l'accès direct au post ATU et la RTU et en créant deux nouveaux dispositifs :

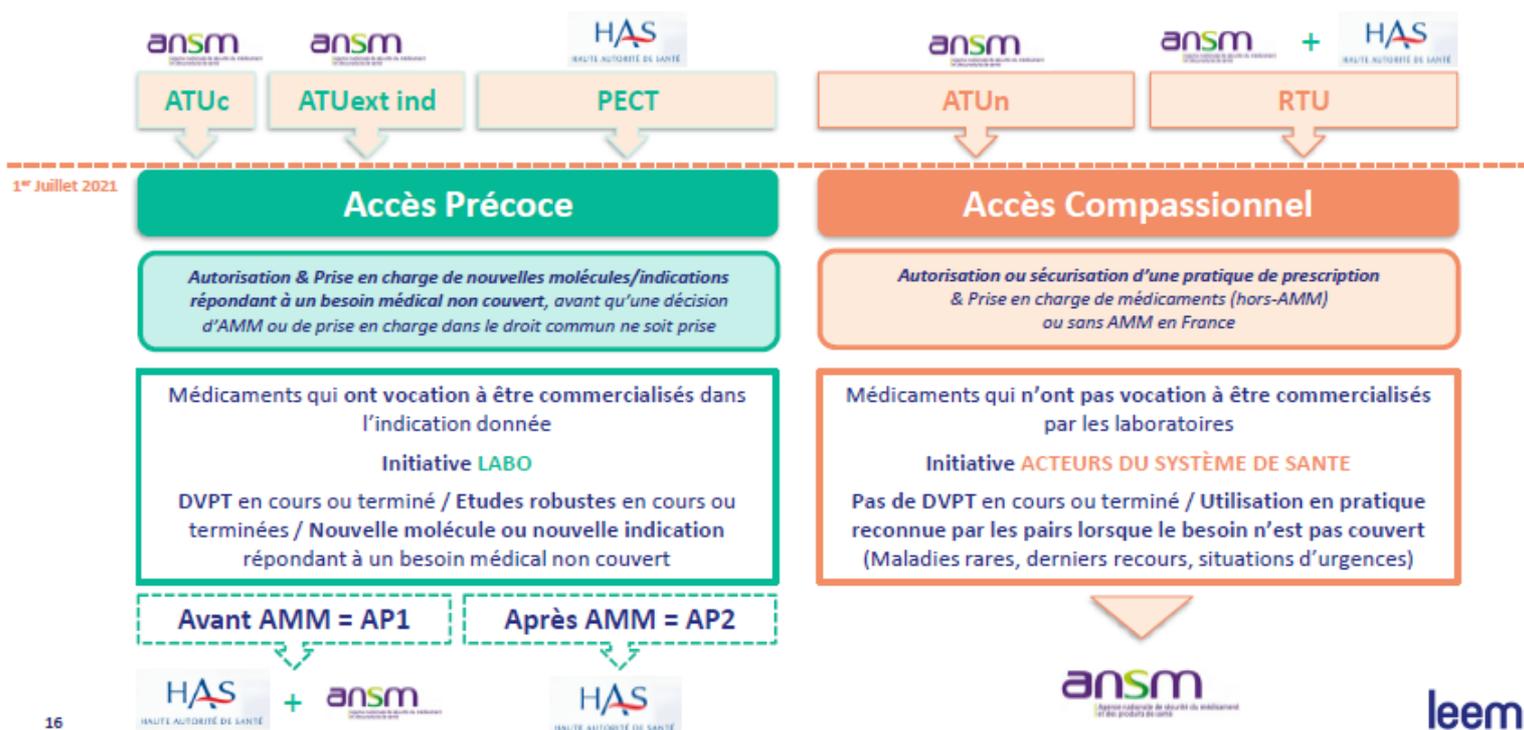


Figure 9 – Nouveaux dispositifs suite à l'adoption de l'article 78 de la LFSS 2021 ⁽⁴⁴⁾

- L'**Accès Compassionnel (AC)** : qui rend possible l'utilisation exceptionnelle de certains médicaments dans des indications thérapeutiques précises. Il concerne des maladies sans traitement approprié, et des médicaments pour lesquels le laboratoire ne souhaite pas s'engager dans une démarche de développement du médicament dans cette indication et/ou est dans une phase trop précoce.
- L'**Accès Précoce (AP)** : qui rend possible l'utilisation de certains médicaments à titre exceptionnel, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes. Il s'agit d'un mécanisme recentré sur les médicaments présumés innovants dans une logique de « fast track ». Il unifie et simplifie les dispositifs d'ATUc (primo et extension d'indication) et les entrées en « post-ATU » d'une part et peut également, concerner les anciennes ATUn et RTU si

elles ont vocation à déboucher sur une extension d'AMM ou sur un accès au remboursement.

Ces nouveaux dispositifs sont entrés en vigueur le 1^{er} Juillet 2021 suite à la publication du décret n°2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'Accès Précoce et Compassionnel de certains médicaments.

B. La réglementation de l'Accès Compassionnel ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁶⁾

Le dispositif de l'**Accès Compassionnel** est réglementé par l'article L.5121-12-1 du CSP. Cet accès est délivré par l'ANSM à titre exceptionnel lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Le médicament ne fait **pas l'objet d'une recherche** impliquant la personne humaine (RIPH) à des fins commerciales.
Des dérogations sont possibles pour les médicaments faisant l'objet d'une telle recherche mais à un stade très précoce et dans certaines conditions, c'est l'accès très précoce ;
- Il n'existe **pas de traitement approprié**.
Des dérogations sont possibles si le prescripteur juge que le traitement répond « au moins aussi bien » pour le patient que la spécialité ayant une AMM et à condition qu'il ne s'agisse pas d'une spécialité ayant le même principe actif, le même dosage et la même forme pharmaceutique ;
- **L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées** au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des travaux et des données collectées par les professionnels de santé.

Cette utilisation exceptionnelle se traduit en application par deux systèmes d'accès :

- ⇒ **L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)**
- ⇒ **Le Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)**

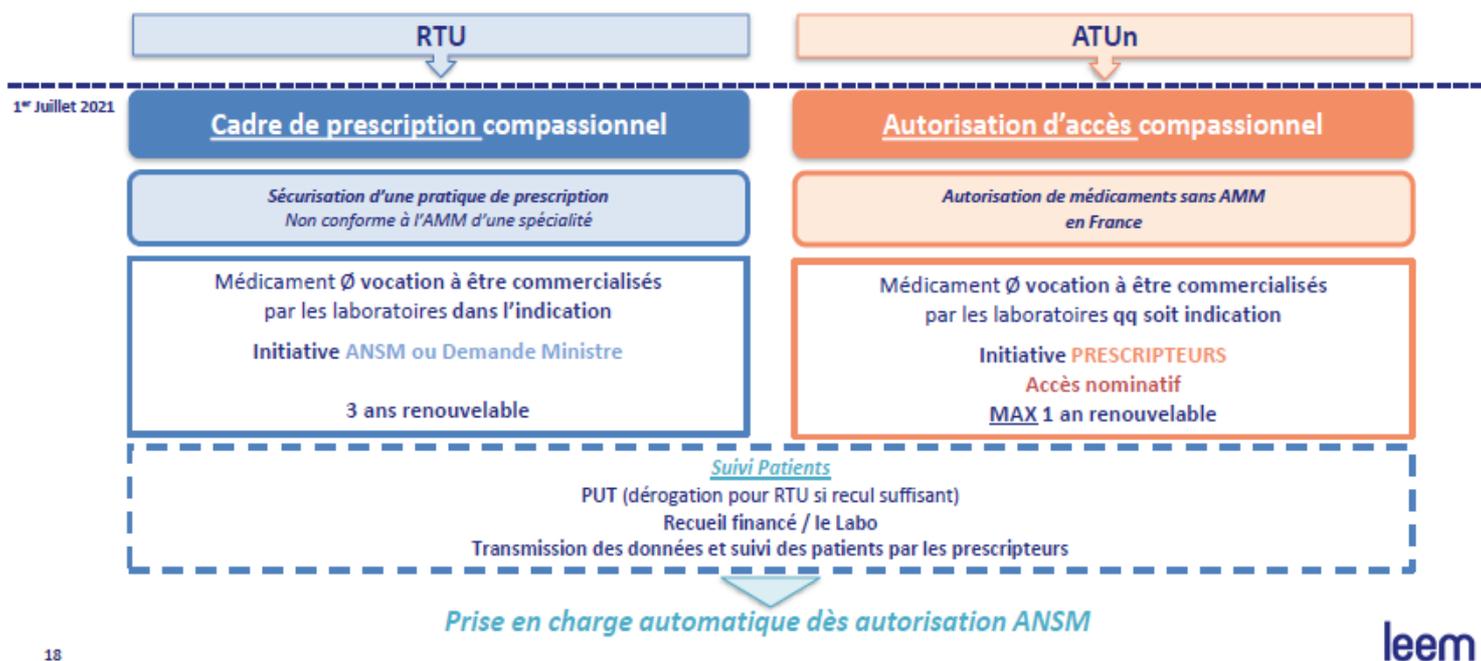


Figure 10 – Table des différences entre le CPC et l'AAC ⁽⁴⁴⁾

1. L'Autorisation d'Accès Compassionnel (ex-ATUn) ⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾

À la demande d'un prescripteur, en vue du traitement d'une maladie grave, rare ou invalidante, l'ANSM peut autoriser, au titre de l'accès compassionnel, l'utilisation pour un patient nommément désigné d'un médicament :

- qui ne dispose pas, quelle que soit l'indication thérapeutique, d'une AMM ou,
- qui a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et dont l'AMM ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée.

Par dérogation, un médicament faisant l'objet, à un stade très précoce, d'une RIPH dans l'indication considérée peut faire l'objet d'une AAC lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée et que le patient ne peut participer à cette recherche.

Il existe ainsi deux sous-catégories d'AAC :

- **L'Accès Compassionnel simple** : quand il n'existe pas de RIPH dans l'indication en cours.
- **L'Accès très précoce** : quand il existe une ou des RIPH dans l'indication sollicitée et qu'un développement clinique à des fins de commercialisation dans l'indication est en cours.

Pour ce dernier dispositif, l'industriel doit s'engager, dans un délai de 1 mois, à déposer une demande d'Accès Précoce dans cette même indication dans les 12 mois suivants, voire 18 mois pour les maladies rares.

De la même manière que pour les demandes d'ATUn, la demande d'AAC se fait à l'initiative du médecin prescripteur et via l'application e-Saturne.

Sa demande doit être renseignée de ses informations propres (nom et qualité), celles du pharmacien (nom), celles du patient (initiales, âge, sexe, poids), du nom du médicament, de l'indication sollicitée et, le cas échéant, de référencer les RIPH en cours.

Dès une première demande d'AAC, l'ANSM demande à l'industriel si celui-ci souhaite mettre à disposition son produit. Le cas échéant, l'industriel doit fournir la documentation suivante sur :

- le statut du médicament :
 - AMM à l'étranger ou en cours d'instruction,
 - le statut des essais cliniques en France et à l'étranger,
 - et si un Accès Précoce est autorisé ou en cours,
- les informations relatives au médicament :
 - AMM à l'étranger ou brochure investigateur (BI),
 - le module 3 ou le dossier expérimental (IMPD),
 - et les données d'efficacité et de sécurité pertinentes,
- une proposition de PUT, le cas échéant.

Puis, il doit indiquer si le médicament fait l'objet d'une RIPH en cours dans l'indication sollicitée. Le cas échéant, l'industriel doit s'engager à déposer une demande d'Accès Précoce

sous 1 mois en répondant au courriel de l'ANSM (cf. Annexe 2). Il est important de noter que si l'industriel refuse de s'engager, la demande d'AAC sera refusée.

L'ANSM bénéficie ensuite d'1 mois pour effectuer l'évaluation de la demande, qui repose sur les critères suivants :

- la pathologie est rare, grave ou invalidante,
- l'absence d'alternative thérapeutique appropriée,
- le rapport bénéfice/risque présumé positif,
- de l'absence d'essai clinique dans l'indication,
- ou dans les cas d'Accès très-précoce, de l'impossibilité du patient d'être inclus dans un essai clinique,
- et que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

A l'issue de l'instruction, l'ANSM peut délivrer une AAC ou la refuser.

L'AAC est octroyée pour une durée de **1 an** et renouvelable si besoin.

L'ANSM publie ensuite dans son référentiel :

- Les critères d'octroi ;
- Le PUT, le cas échéant ;
- Les conditions d'utilisation ;
- Les conditions de prescription et de délivrance ;
- Et les précautions d'emploi et mesures de suivi.

Dès que la demande d'AAC est octroyée par l'ANSM, ces médicaments sont importés, le cas échéant, par les PUI.

Enfin, de la même manière que l'ancien dispositif des ATUn, l'entreprise peut refuser de fournir le traitement au titre d'une AAC.

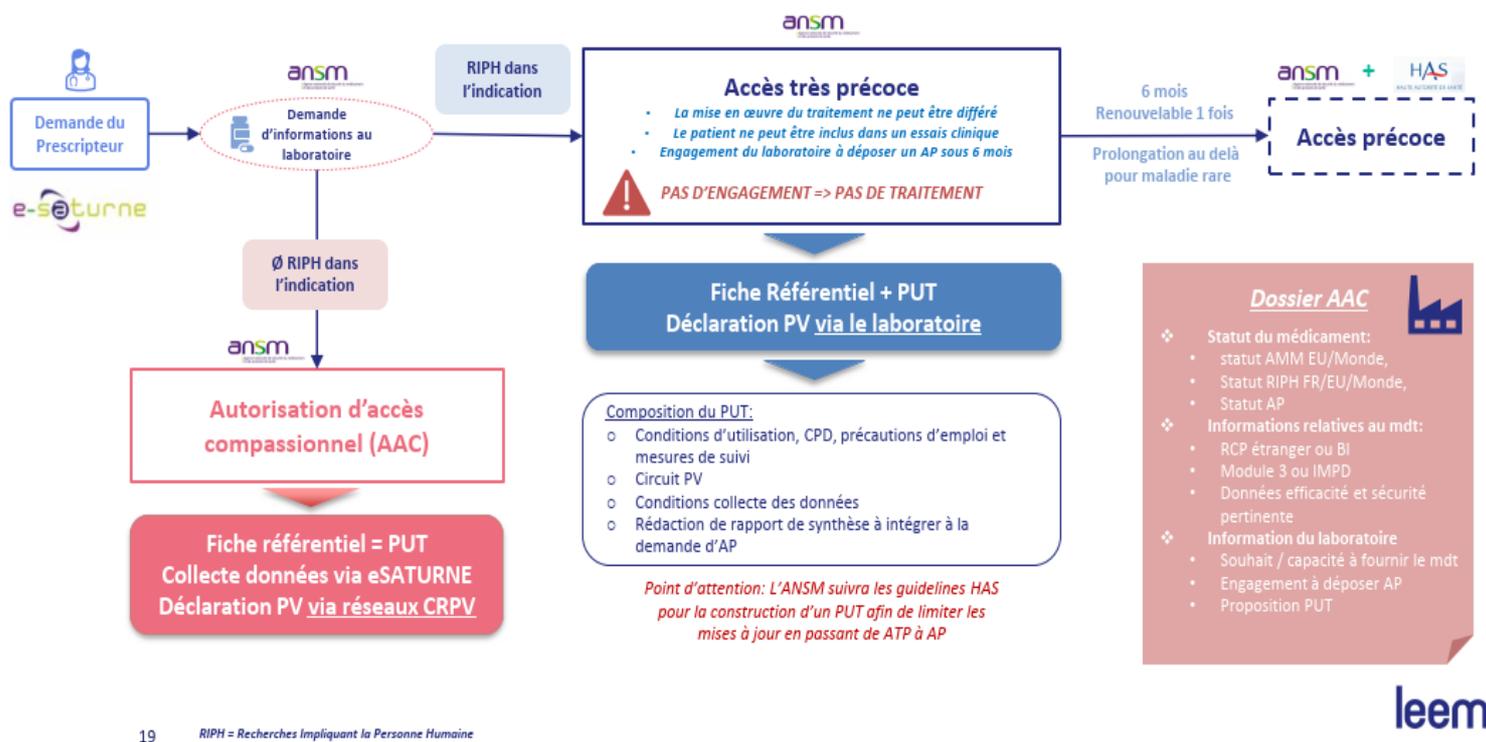


Figure 11 – Circuit d'une demande d'Autorisation d'Accès Compassionnel (44)

2. Le Cadre de Prescription Compassionnelle (ex-RTU) (43)(45)

De sa propre initiative ou à la demande des ministres, l'ANSM peut établir, au titre de l'Accès Compassionnel, un cadre de prescription relatif à un médicament faisant l'objet, pour d'autres indications, d'une AMM, afin de sécuriser une prescription non conforme à cette autorisation. Le CPC permet ainsi **d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription non conforme à l'AMM.**

L'ANSM évalue la situation de hors-AMM du médicament et peut demander à l'industriel des informations sur le médicament et un projet de PUT, si le médicament ne fait pas l'objet d'une RIPH dans l'indication sollicitée, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée sur le marché et si le rapport bénéfice/risque de celui-ci est présumé positif.

Par dérogation, un traitement ne disposant pas d'une AMM dans l'indication sollicitée ne fait pas obstacle à l'établissement d'un CPC pour un médicament lorsqu'il ne s'agit pas d'un médicament de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique. Ce médicament peut faire l'objet d'une prescription conformément au cadre ainsi établi, dès

lors que le prescripteur juge qu'il répond, au moins aussi bien que le médicament ayant fait l'objet de l'AMM dans cette indication, aux besoins du patient.

L'industriel doit ainsi transmettre à l'ANSM :

- Le statut du médicament dans l'indication visée dans le CPC : statut de l'AMM (Europe et à l'étranger) et le statut RIPH (en France, en Europe et à l'étranger) ;
- Les informations relatives au médicament : les données d'efficacité et de sécurité pertinentes ;
- L'estimation du nombre de patients qui pourraient être traités pour cette indication avec ce médicament ;
- Une proposition de PUT.

A l'issue de l'instruction, l'ANSM peut délivrer un CPC ou refuser la demande sur la base de la documentation fournie par l'industriel.

Le CPC est accordé pour une durée de **3 ans** et renouvelable si besoin. L'ANSM publie sur son site internet le CPC avec son indication, ses conditions d'utilisation, ses conditions de prescription et délivrance et le PUT.

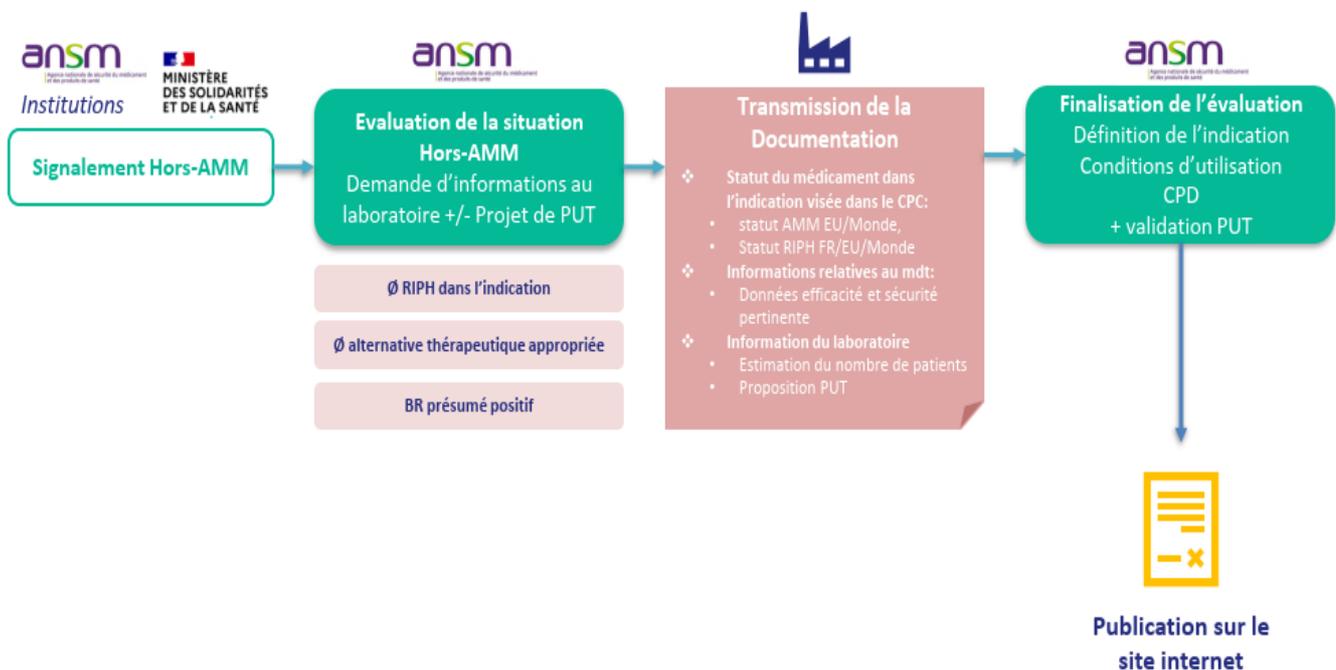


Figure 12 – Circuit d'une demande de Cadre de Prescription Compassionnelle⁽⁴⁴⁾

3. Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et recueil de données⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾

Pour l'entreprise assurant l'exploitation du médicament, les autorisations et encadrements de prescriptions compassionnelles doivent être assortis d'un PUT.

Dans le cadre de l'AAC très précoce, le PUT doit préciser :

- L'indication concernée ;
- La posologie ;
- Les conditions de prescription et de délivrance ;
- Les obligations relatives à la pharmacovigilance ;
- La périodicité du rapport périodique de synthèse le cas échéant ;
- Et les données de suivi à recueillir, fixées par l'ANSM, à savoir : **l'efficacité, la sécurité et les conditions d'utilisation**, le cas échéant.

Pour les AAC simples, il n'est pas demandé de soumettre un PUT. En effet, la fiche référentiel tient lieu de PUT « allégé ».

Pour le CPC, le laboratoire doit soumettre un PUT et collecter les données.

A noter qu'il est possible de déroger au PUT s'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication faisant l'objet du CPC ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une AMM dans cette indication.

Pour tous ces dispositifs, le recueil de ces informations est à la charge du titulaire des droits d'exploitation.

4. Obligation du prescripteur⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾

Le prescripteur doit assurer le recueil et la transmission des données de suivi des patients suivant les modalités fixées par l'ANSM, et doit informer le patient :

- Que la prescription du médicament ne s'effectue pas dans le cadre d'une AMM mais de l'Accès Compassionnel au titre d'une autorisation ou d'un encadrement de prescription compassionnelle ;
- De l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;

- Des conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, du médicament prescrit dans l'indication considérée.

La procédure de suivi doit s'inscrire dans le dossier médical du patient.

Le prescripteur doit apposer sur l'ordonnance la mention suivante : "Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché".

Et il doit également, motiver sa prescription, sauf s'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication faisant l'objet du CPC ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une AMM dans cette indication.

5. Condition de suspension et retrait⁽⁴⁶⁾

Les AAC et CPC peuvent être suspendus ou retirés par l'ANSM si les conditions définies au présent article ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

6. Coût et prise en charge⁽⁴³⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

Dès qu'un médicament est autorisée dans le cadre de l'AC par l'ANSM, il est automatiquement pris en charge par l'assurance maladie. Les médicaments sous AC sont réputés être inscrits sur la liste de rétrocession et sur la liste en sus.

- Pour l'AAC :

Lorsque la spécialité n'a pas de prix administré, la prise en charge sur la base du prix librement fixé par les entreprises à condition que les ministres ne fixent pas par arrêté une base forfaitaire de remboursement ou qu'il n'existe pas de prix maximal de vente.

Ce mécanisme est assorti de remises annuelles sur la base du chiffre d'affaires réalisé au titre de l'indication concernée et de la période considérée comme suit :

Part du chiffre d'affaires annuel réalisé	Taux marginal
0 et 1 millions d'€	0%
1 et 2 millions d'€	20%
2 et 3 millions d'€	60%
3 et 4 millions d'€	80%

Tableau 1 – Remise annuelle par indication pour l'AAC

De plus, les AAC au titre d'un Accès très précoce, pourront également être majorées d'une part par la remise de débouclage à l'entrée dans le droit commun à la fin de l'Accès Précoce, mais aussi par des majorations spécifiques :

- En cas de retard de dépôt d'une demande d'Accès Précoce : + 5 points de majoration,
- Par seuil graduel de 50 patients : + 2 points de majoration.

- Pour le CPC :

Lorsque la spécialité a déjà un prix administré au titre d'une indication, la prise en charge est assurée par l'assurance maladie selon le même taux de remboursement et le même prix de vente au public, à condition que les ministres ne fixent pas par arrêté une base forfaitaire de remboursement ou qu'il n'existe pas de prix maximal de vente.

Ce mécanisme est assorti de remises annuelles sur la base du chiffre d'affaires réalisé au titre de l'indication concernée comme suit :

Part du chiffre d'affaires annuel réalisé	Taux marginal
0 et 1 millions d'€	0%
1 et 2 millions d'€	10%
2 et 5 millions d'€	20%
5 et 10 millions d'€	40%
10 et 20 millions d'€	60%
Au-delà de 20 millions d'€	80%

Tableau 2 – Remise annuelle par indication pour le CPC

C. La réglementation de l'Accès Précoce ⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁹⁾

Le dispositif de l'**Accès Précoce (AP)** est réglementé par l'article L.5121-12 du CSP.

Cet accès est délivré par la HAS après avis de l'ANSM à titre exceptionnel pour certains médicaments, dans des indications précises lorsque les cinq conditions suivantes sont réunies :

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

L'AP peut s'appliquer dans deux situations :

- Soit pour un médicament qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication sollicitée et pour lequel l'entreprise intéressée a déposé, ou s'engage à déposer dans un délai de 2 ans une demande de délivrance d'une telle autorisation.
 - ⇒ C'est l'**AP pré-AMM** (ex ATU de cohorte et ou ATU d'extension d'indication)
- Soit pour un médicament qui dispose d'une AMM dans l'indication sollicitée sans être inscrit pour cette indication sur la liste d'agrément aux collectivités ou sur la liste en ville et pour lequel l'entreprise intéressée a déposé, ou s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de son AMM, une demande d'inscription sur une de ces listes.
 - ⇒ C'est l'**AP post-AMM** (ex accès direct au post-ATU)

1. Demande d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pré-AMM ⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

- Rendez-vous pré-dépôt avec l'ANSM et la HAS :

L'ANSM et la HAS conseillent très fortement les industriels de prendre rendez-vous avec elles avant de déposer un dossier d'APP. Ce rendez-vous de pré-dépôt est confidentiel et non engageant. Il a pour objet de discuter en amont de l'éligibilité de la demande d'AAP, du contenu du dossier à déposer, du calendrier de dépôt et du type de données à recueillir dans le PUT.

Cette réunion d'une heure entre les membres de la HAS, de l'ANSM et l'industriel est à prévoir dans un délai de 2 à 3 mois avant le dépôt de la demande et s'effectue sur la plateforme SESAME. Seuls six représentants du laboratoire pharmaceutique peuvent se présenter à cette réunion. Il s'agit en général des fonctions impliquées dans la procédure d'AP c'est-à-dire l'accès au marché, les affaires réglementaires et les affaires médicales.

Le laboratoire a 30 minutes pour présenter entre autres :

- Le médicament et le besoin médical ;
- Si le médicament a déjà une AMM dans une autre indication, ou un accès compassionnel, le cas échéant ;
- Le calendrier de développement clinique, de soumission du dossier d'AMM et la date attendue d'AMM ;
- Les études cliniques en cours et à venir dans l'indication visée et dans les autres indications potentielles ;
- Un argumentaire justifiant de l'éligibilité de la demande à chacun des critères de l'AAP ;
- La population cible estimée ;
- Et le PUT envisagé et les variables à collecter.

Suite à cette présentation, 30 minutes d'échange sont prévues avec les deux instances afin de permettre aux laboratoires d'anticiper au mieux l'évaluation de l'ANSM et la décision de la HAS, ainsi que le choix des données à recueillir afin de répondre à leurs attentes.

- Demande d'AAP :

Les dépôts de demandes d'AAP se font à présent via un guichet unique sur la plateforme SESAME, qui est un téléservice de la HAS.

Le dossier de demande (cf. Annexe 3) doit être soumis intégralement en français comprenant les éléments suivants :

- 1) Informations administratives et réglementaires ;
- 2) Synthèse des revendications pour les critères d'éligibilité à l'AAP ;
- 3) Contexte ;
- 4) Indication(s) concernée(s) par la demande d'AAP ;
- 5) Indication(s) non concernée(s) par la demande d'AP, le cas échéant ;
- 6) Posologie et mode d'administration du médicament ;
- 7) Information sur le médicament au niveau international ;
- 8) Description des cinq critères prévus à l'article L.5212-12 du CSP ;
- 9) Critères suivis dans le PUT-RD ;
- 10) Programmes d'études dans d'autres indications, le cas échéant ;
- 11) Population cible ;
- 12) Rappel des précédentes décisions d'AAP de la HAS pour le médicament, le cas échéant ;
- 13) Rappel des précédentes décisions de l'ANSM, le cas échéant ;
- 14) Rappel des avis rendus par la CT, le cas échéant ;
- 15) Liste des experts français ;
- 16) Liste des associations de patients ;
- 17) Existence de centre(s) de référence de la maladie ;
- 18) Existence de registre(s) ;
- 19) Données économiques ;
- 20) Autre(s) information(s) ;
- 21) Liste des références bibliographiques ;
- 22) Liste des pièces à fournir et à déposer sur SESAME ;
- 23) Annexes du dossier type à renseigner :
 - Annexe A : Propositions par le laboratoire de modifications du RCP pour les AAP pré-AMM
 - Annexe B : Modifications de RCP pour les autorisations d'AP post-AMM ou les AP pré-AMM qui viennent d'obtenir.

A ce dossier s'ajoute des annexes, qui elles peuvent être soumises indifféremment en français ou en anglais :

- 1) Lettre précisant le motif de la demande ;
- 2) Le projet de PUT-RD (cf. Annexe 4) ;
- 3) L'engagement du laboratoire à :
 - déposer une demande d'AMM dans les 2 ans suivant l'AAP pré-AMM,
 - déposer une demande de remboursement dans un délai d'1 mois après l'AMM pour l'AP post-AMM,
 - mettre à disposition le médicament dans les 2 mois suivant l'AAP,
 - financer le recueil de données,
 - déclarer annuellement les informations prévues à l'article R.163-32 du CSS ;
- 4) Protocoles, résumés tabulés, rapport des études, plan d'analyse statistique ;
- 5) Utilisation précoce dans l'indication sollicitée dans l'Union Européenne ou dans un pays tiers et/ou autorisation ou avis scientifique sur cette utilisation ;
- 6) Dossier d'AMM ou BI et IMPD ;
- 7) Les enseignements administratifs sur le laboratoire (Kbis, autorisation d'ouverture du site exploitant, le résumé du PSMF) ;
- 8) Les renseignements sur la spécialité (Flow-chart de fabrication de la substance active et du produit fini, autorisation(s) d'ouverture et certificat(s) BPF (bonnes pratiques de fabrication) des sites, déclaration de la personne qualifiée, conformité du dossier qualité à celui d'un essai clinique autorisé par l'ANSM ou de la demande d'AMM ou de l'AMM d'un autre pays avec comparatif entre les dossiers qualité).

Dès la réception de ce dossier, les instances ont 10 jours pour accuser la recevabilité de ce dernier. A l'issue de ces 10 jours, si le dossier est considéré comme complet, la procédure d'évaluation peut commencer. La date d'accusé-réception correspond au J0 et l'évaluation s'effectue dans un délai de 3 mois.

- Évaluation par l'ANSM :

L'ANSM, qui jusqu'à présent évaluait seule les dispositifs d'ATU, n'évalue désormais que l'un des cinq critères d'octroi d'AAP. Ce critère porte sur l'efficacité et la sécurité présumée du

médicament dans l'indication sollicitée sur la base des données cliniques. Si le rapport bénéfice/risque est présumé favorable, l'ANSM émet un avis conforme à la HAS en lui joignant le projet de PUT-RD ainsi que les projets de RCP, notice et étiquetage.

- Évaluation par la HAS :

La HAS est ensuite en charge de l'évaluation des quatre critères restants :

- 1) La maladie est grave, rare ou invalidante ;
- 2) La mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;

- 3) **L'absence de traitement approprié :**

D'après la doctrine d'évaluation de la HAS adoptée en Juin 2021, un traitement approprié est un médicament ou un traitement non médicamenteux qui, à la date de l'évaluation est recommandé au même niveau dans la stratégie thérapeutique, qu'il ait une AMM, une AAP ou qu'il soit utilisé hors AMM, disponible sans rupture ou tension d'approvisionnement, pris en charge par l'Assurance Maladie, et présente des données d'efficacité/tolérance sans perte de chance pour le patient.

Si un traitement approprié est agréé aux collectivités mais non inscrit sur la liste en sus car il a obtenu un ASMR IV ou pour tout autre motif, la CT demandera son remboursement au lieu de donner un avis favorable à l'AAP.

A efficacité équivalente, un traitement approprié ne sera pas retenu si le nouveau traitement simplifie le parcours de soins, améliore la qualité de vie (par exemple : IV à oral) ou la visée du traitement (par exemple : palliatif à curatif).

Enfin, pour une demande d'AAP qui arrive en tant que 2^{ème} entrant, le 1^{er} entrant est considéré comme le traitement approprié s'il est disponible et remboursé, et/ou si un délai de plus de 2 mois s'est écoulé entre la décision positive du 1^{er} entrant et la demande d'AAP du 2^{ème} entrant ;

- 4) Le médicament est **préssumé innovant**, notamment au regard d'un éventuel comparateur clinique pertinent :

D'après la doctrine d'évaluation de la HAS, cette présomption d'innovation est définie comme une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients sur l'efficacité, la qualité de vie et la tolérance, avec un plan de développement adapté et sans inconnue importante sur la tolérance ou autre.

Au cours de l'instruction, des périodes de clock-stop sont possibles pour permettre à l'industriel de fournir des éléments demandés nécessaires à l'évaluation des instances. L'industriel, ainsi que les associations de patients et les sociétés savantes peuvent être amenés à être auditionnés par la CT si besoin.

La contribution des associations de patients est une des nouveautés de cette réforme et permet à l'association de contribuer à l'évaluation que ce soit envers les critères d'octroi comme sur les données à collecter dans le cadre du PUT-RD. Cette contribution se fait sous forme de questionnaire et est publiée avec la décision d'octroi d'AAP.

- Décision des instances :

A l'issue de l'instruction, la HAS peut émettre un accord ou un refus à la demande d'AAP. Par ailleurs, à l'issue des 3 mois d'évaluation, le silence de la HAS vaut accord.

L'AAP est accordée pour une durée de **1 an** et renouvelable.

En cas d'autorisation, la centralisation des avis et informations sont publiés sur le site du ministère.

La HAS rend publique sur son site internet :

- Les demandes de dépôts ;
- Ses décisions et les annexes et résumés des rapports de synthèse ;
- Et l'avis de la CT.

L'ANSM met en ligne sur son site internet :

- Les avis qu'elle rend sur les demandes d'AAP pré-AMM incluant le RCP, la notice et l'étiquetage ;
- Les PUT-RD finaux des APP pré-AMM ;
- Les résumés des rapports de synthèses des AAP pré-AMM.

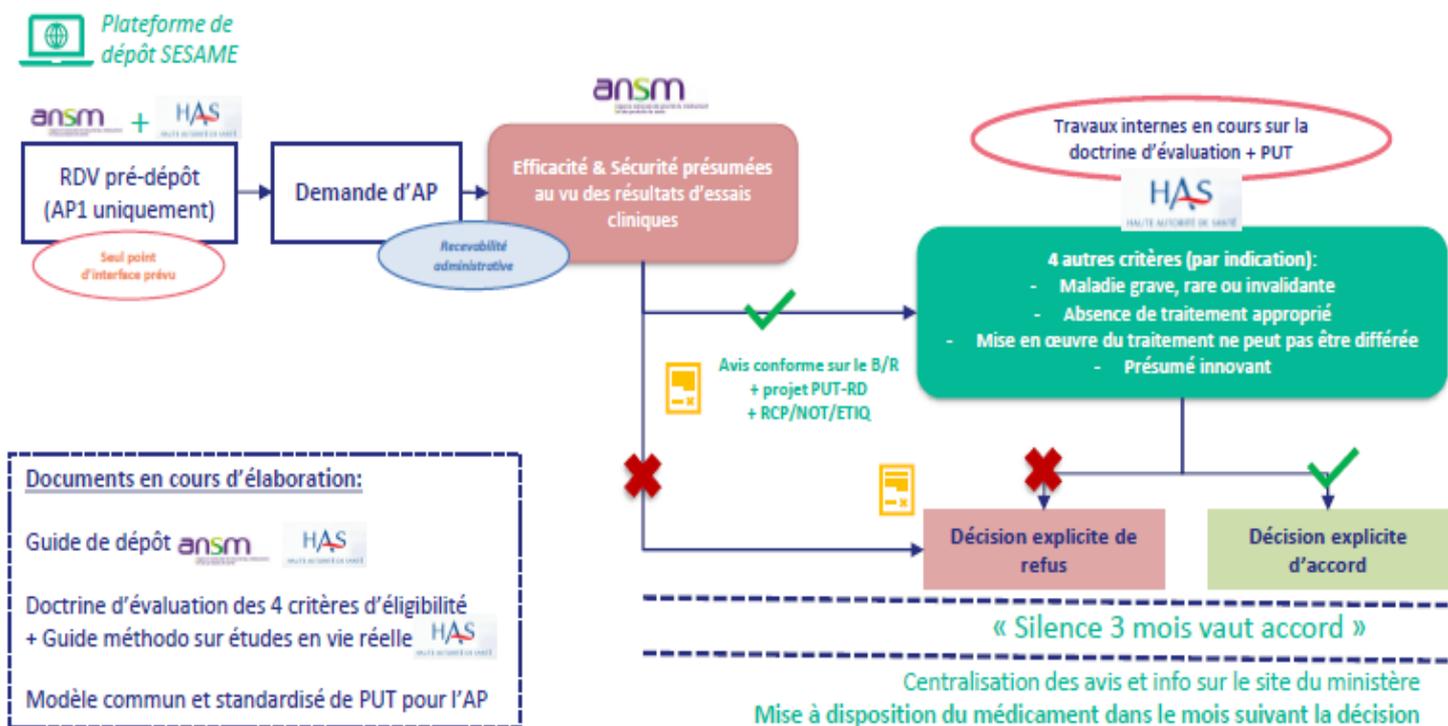


Figure 13 – Circuit d’une demande d’Autorisation d’Accès Précoce pré-AMM⁽⁴⁴⁾

L’industriel doit mettre à disposition sa spécialité dans un délai de 2 mois maximum après la notification de la décision d’AAP.

L’étiquetage des médicaments dispensés dans le cadre d’une AAP doit être traduit en français et être conforme à l’annexe IIIA de la décision d’AAP et comporte a minima les informations suivantes :

- La dénomination du médicament ou son nom code, le cas échéant ;
- Le nom ou la raison sociale de l’adresse de l’exploitant ;
- Le numéro de lot de fabrication ;
- La date de péremption ;
- La voie et, s’il y a lieu, le mode d’administration du médicament ;
- La composition en principe actif et excipients à effet notoire ;
- Les précautions particulières de conservation du médicament, le cas échéant.
- Les conditions de prescriptions et de délivrance.

2. Que faire après l'AMM ⁽⁵⁰⁾

Dès que la spécialité a obtenu son AMM dans l'indication sollicitée, l'industriel doit soumettre un dossier de demande d'AAP post-AMM s'il souhaite continuer à fournir son médicament via ce dispositif dérogatoire.

Pour ce faire, le dossier de soumission d'AAP post-AMM doit être soumis dans un délai d'1 mois maximum après l'obtention de l'AMM dans l'indication sollicitée.

Au cours de ce dépôt :

- il est possible d'adapter l'indication de l'AAP au champ de l'AMM obtenue ;
- il est possible de maintenir le même PUT-RD en l'adaptant au besoin ;
- le RCP, la notice et l'étiquetage sont désormais directement issus de l'AMM ;
- et il est possible d'ajouter des présentations ou des dosages supplémentaires si ces présentations sont prévues dans l'AMM.

L'industriel doit également déposer sa demande de remboursement et doit s'engager à passer au conditionnement commercial 3 mois après l'obtention de l'AMM.

Enfin, l'AAP post-AMM prend fin dès que la spécialité est inscrite, dans l'indication sollicitée, sur les listes de remboursement.

3. Demande d'AAP d'emblée au post-AMM ⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

Une spécialité ayant obtenue une AMM peut demander à entrer dans le dispositif d'AAP même si elle n'était pas dans le dispositif d'AAP pré-AMM, c'est l'**AAP d'emblée au post-AMM**.

Pour ce faire, l'industriel doit déposer sa demande d'AAP dans un délai d'1 mois maximum à compter de la date d'obtention de son AMM dans l'indication sollicitée. Dans cette situation, il n'est pas nécessaire de planifier un rendez-vous de pré-dépôt avec les autorités.

De plus, seule la HAS évaluera la demande d'AAP sur les mêmes quatre critères que pour l'AAP pré-AMM.

Ainsi, l'industriel doit soumettre dans son dossier :

- Un PUT-RD allégé basé sur le RCP incluant la collecte des caractéristiques patients et des conditions d'utilisation sans données d'efficacité systématiques ;
- Le RCP, la notice et l'étiquetage issus de l'AMM.

L'industriel doit également déposer sa demande de remboursement.

Enfin, cette AAP post-AMM prend fin dès que la spécialité est inscrite, dans l'indication sollicitée sur les listes de remboursement.

4. Protocole utilisation thérapeutique et recueil de données (PUT-RD) ⁽⁵³⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁰⁾

L'AAP est subordonnée au respect, par l'industriel, d'un PUT-RD, défini par la HAS et annexé à la décision d'autorisation.

Le protocole est élaboré avec l'ANSM également pour les médicaments ne disposant pas d'AMM.

Les données à collecter n'ont pas pour objectif de remplacer un essai clinique, elles seront collectées dans le cadre du soin des patients.

Le PUT-RD doit comporter les éléments suivants :

- Les conditions de délivrance de l'autorisation, l'objet du PUT-RD ;
- Les modalités de prescription, de dispensation et d'utilisation du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités ;
- Les obligations relatives à la pharmacovigilance et sa mise en œuvre ;
- Les modalités d'information du patient sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament ;
- Le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du dispositif de l'accès précoce ;
- Les caractéristiques des patients susceptibles d'être traités ;
- La périodicité du dépôt du rapport de synthèse ;
- Les modalités de recueil des données relatives dont notamment :

- Les caractéristiques des patients traités (par exemple : comorbidités)
- L'utilisation effective du médicament et les conditions réelles du médicament (par exemple : posologie, critères d'éligibilité, traitements antérieurs)
- Aux effets indésirables résultant de cette indication,
- A l'efficacité du médicament, le cas échéant, liée à la qualité de vie.

D'après la doctrine d'évaluation de la HAS, les données d'efficacité du médicament recueillies reposent sur trois variables maximales :

- La **mortalité** (date et cause des décès) ;
- Le **critère de jugement principal** de l'étude pivot de l'AMM ;
- Indicateur **PROM** (= Patient-reported outcome measures) dont les recommandations sont d'intégrer un auto-questionnaire permettant l'analyse de la qualité de vie, de prévoir une question de type « patient global impression of change » et si ce n'est pas le cas, justifier toute absence de PROM.

Ces données permettent entre autres d'apporter des informations sur des personnes appartenant à des populations non représentées ou insuffisamment représentées, au regard des populations amenées à faire usage de ces médicaments, au sein des essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM.

Cependant dans le cas des AAP post-AMM :

- AAP d'emblée post-AMM : un modèle de PUT « allégé » s'appuyant sur le RCP est suffisant et la collecte des données est restreinte aux conditions d'utilisation et caractéristiques patient/prescripteur et la collecte de données d'efficacité n'est pas systématique.
- AAP post-AMM mais ayant été en AAP pré-AMM : il est demandé de continuer le recueil de données, toutefois les données à collecter peuvent être revues avec la HAS.

L'industriel assure à sa charge le recueil des données. Il doit participer activement à la saisie et au suivi de cette collecte et apporter les moyens nécessaires aux équipes médicales concernées pour recueillir des données de qualité et exhaustives.

Les prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil des informations. A cette fin, ils transmettent à l'industriel les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical.

Une convention entre l'industriel et l'établissement de santé au sein duquel est assuré le recueil des informations prévoit les modalités de dédommagement de celui-ci.

Les taux de données manquantes devront être indiqués dans chaque rapport de synthèse. La HAS précise qu'il est attendu moins de 10% de données manquantes. C'est-à-dire que le taux de recueil de données doit être de 90% minimum alors que le taux actuel serait de 40% selon le LEEM.

La HAS attend également que la collecte du ressenti des patients via les PROM soit systématique, notamment dans les maladies graves et handicapantes. L'industriel doit proposer un auto-questionnaire validé en français, interprétable et spécifique de la pathologie concernée après avis d'une association de patients.

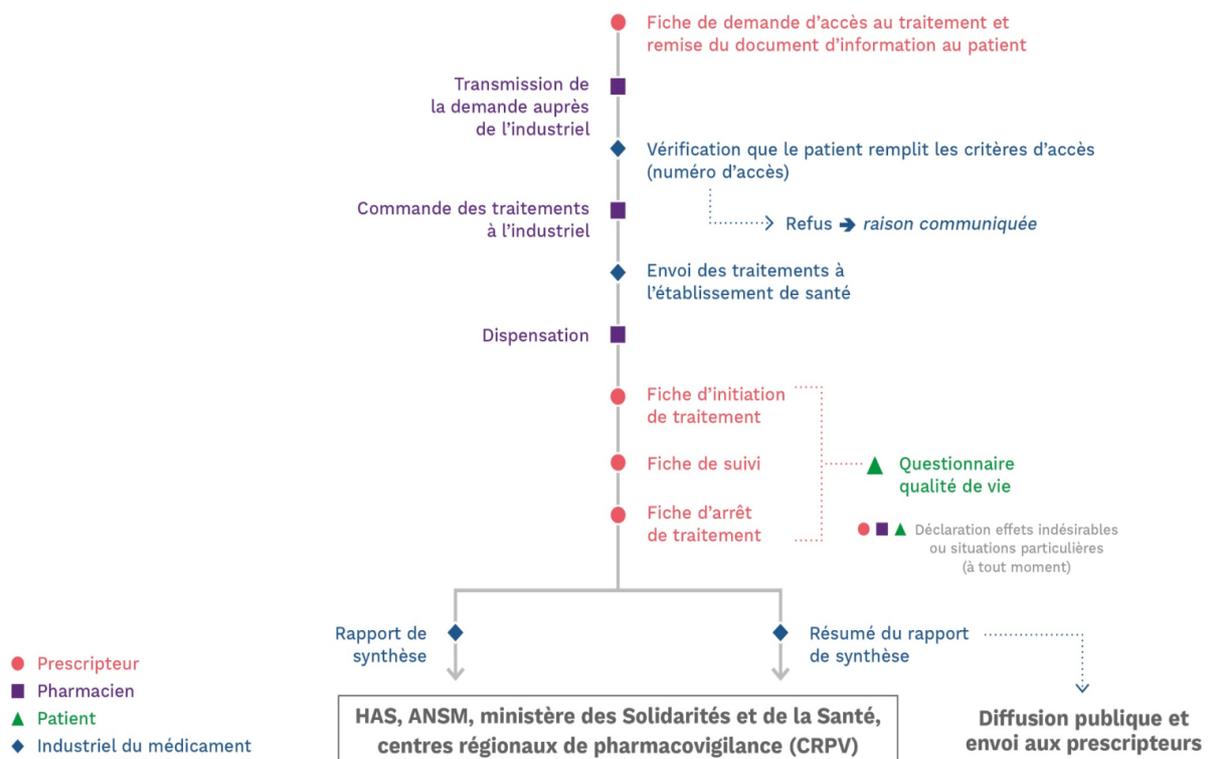


Figure 14– Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients ⁽⁴³⁾

5. Obligation de l'industriel au cours de l'AAP ⁽⁵⁰⁾

Au cours de l'autorisation d'AAP, l'industriel doit déposer sans délai toute nouvelle donnée pouvant modifier les éléments de l'AAP tels que les critères d'éligibilité à l'AAP et/ou le PUT-RD et/ou le RCP, la notice ou l'étiquetage via un tableau face/face.

Par exemple, ces données peuvent être :

- toute interdiction ou restriction imposée par une autorité ;
- les résultats de toutes les études, favorables ou défavorables ;
- l'avis du CHMP ;
- les rapports périodiques de synthèse du PUT-RD selon la fréquence précisée dans l'AAP.

Pour rappel, l'AAP est accordée pour une durée de **1 an** renouvelable. Pour renouveler cette AAP, un dossier doit être soumis au moins 3 mois avant l'échéance de l'autorisation. A noter que cette nouvelle demande peut être couplée à une modification de l'autorisation d'AP initiale.

6. Obligation du prescripteur ⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾

Lorsque l'AAP est délivrée en situation de pré-AMM, le prescripteur doit :

- Informer le patient que la prescription du médicament ne s'effectue pas dans le cadre d'une AMM mais d'une AAP ;
- Informer le patient des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
- Porter sur l'ordonnance la mention : "Prescription hors AMM au titre d'une autorisation d'accès précoce".

Lorsque l'autorisation d'accès précoce est délivrée en situation de post-AMM, le prescripteur doit :

- Porter sur l'ordonnance la mention : "Prescription au titre d'une autorisation d'accès précoce".

Néanmoins, dans les deux cas, le prescripteur doit également informer le patient des conditions de prise en charge par l'assurance maladie du médicament prescrit dans l'indication.

7. Conditions de suspension / de retrait ⁽⁴⁹⁾

L'AAP peut être suspendue ou retirée par la HAS :

- Si une des cinq conditions d'accès n'est plus remplie ;
- Lorsque l'entreprise ne respecte pas l'engagement de déposer une demande d'AMM ou d'inscription au remboursement souscrit ;
- Sur demande de l'ANSM :
 - o pour des motifs de santé publique,
 - o en cas de méconnaissance du PUT-RD en ce qui concerne les règles d'utilisation thérapeutique,
 - o ou en cas de détérioration de la présomption d'efficacité ou de sécurité du médicament, résultant notamment des nouvelles données de suivi ou données cliniques disponibles,
 - o d'un avis défavorable émis par le CHMP de l'EMA,
 - o ou d'un refus d'AMM du médicament dans l'indication considérée.

8. Accès Précoce et publicité ⁽⁵⁴⁾

Conformément à l'article L.5122-3 du CSP, la promotion auprès des professionnels de santé ne peut se faire que pour un médicament ayant obtenu une AMM et uniquement, dans les indications pour lesquelles il a obtenu son AMM.

Par conséquent, la publicité n'est pas compatible avec le dispositif d'AP.

Mais qu'en est-il pour les AAP post-AMM ? Cette précision n'a pas été apportée dans les textes de loi, ce qui prive les laboratoires de faire de la promotion pour ces médicaments. Ce vide juridique a été remonté auprès des différents acteurs publiques et une correction est attendue dans la prochaine LFSS 2022 qui sera votée à la fin de cette année 2021.

9. Coût et prise en charge ⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾

Dès qu'un médicament est autorisé dans le cadre de l'AAP par l'ANSM, il est automatiquement pris en charge par l'assurance maladie. Les médicaments sous AAP sont réputés être inscrits sur la liste rétrocession et sur la liste en sus.

La prise en charge prend fin :

- Lorsque l'indication concernée par la prise en charge précoce est inscrite au titre de son AMM sur la liste aux remboursements de la sécurité sociale ou des collectivités ;
- Sur décision des ministres de la Santé et de la sécurité sociale ;
- Refus ou suspension d'AAP ;
- Refus d'inscription de l'indication sur les listes de la sécurité sociale ou des collectivités au titre de l'AMM ;
- Retrait de la demande d'AMM ou de l'inscription sur les listes de remboursement de la sécurité sociale ou des collectivités.

Le prix est à la liberté de l'industriel, excepté s'il existe déjà un pris administré (par exemple : pour les extensions d'indication).

L'industriel sera toutefois soumis à des versements de remises annuelles forfaitaires basés sur le chiffre d'affaires de la spécialité dans l'indication. Ces remises sont reversées à l'Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale (ACOSS) et sont reconductibles chaque année.

Part du chiffre d'affaires annuel réalisé	Taux marginal
0 et 1 millions d'€	10%
1 et 5 millions d'€	25%
5 et 20 millions d'€	35%
20 et 50 millions d'€	50%
50 et 100 millions d'€	60%
Au-delà de 100 millions d'€	70%

Tableau 3 – Remise annuelle par indication pour l'AAP

De plus, ces remises ci-dessus peuvent être majorées dans les situations suivantes :

- Absence de dépôt de dossier d'AMM ou de dossier de demande d'inscription dans un délai fixé : + 2 à 5 points de majoration ;
- Absence de signature d'une convention de prix établis avec le CEPS dans un délai fixe :
 - o + 2 à 5 points de majoration pour les deux premiers trimestres post-échéance,
 - o + 5 à 10 points de majoration pour chaque trimestre supplémentaire ;
- Inscription d'une autre spécialité identifiée par la HAS comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée : + 10 à 20 points de majoration ;
- Remise en cause de la présomption d'innovation de la spécialité par la CT lors de l'évaluation de l'inscription sur les listes de remboursement de la sécurité sociale ou des collectivités :
 - o + 10 à 20 points de majoration pour un ASMR IV (mineure),
 - o + 20 à 30 points de majoration pour un ASMR V (absence d'amélioration),
 - o + 30 à 40 points de majoration pour un SMR insuffisant.

Ces taux de majoration sont cumulatifs, reductibles tous les ans et ne sont pas rétroactifs, c'est-à-dire qu'ils s'appliquent seulement à compter de la date de l'événement.

Le montant total de ces remises annuelles ne peut toutefois excéder un taux de 80% du chiffre d'affaires de la spécialité hors taxes facturés aux établissements de santé pour l'indication concernée par année.

Enfin, dès lors que la spécialité entre dans le droit commun, c'est-à-dire à la fin du dispositif d'AAP, une remise de débouclage doit être versée.

Cette remise correspond à la différence entre le prix libre fixé par l'industriel lors de l'AAP et le prix net de référence négocié avec le CEPS en cas d'inscription sur les listes de remboursement. A cette remise est déduite les remises annuelles.

- Si cette différence est supérieure à 0 € : l'industriel doit payer cette remise de débouclage à l'ACOSS ;
- Si cette différence est inférieure à 0 € : restitution de cette différence à l'industriel.

A noter que si la spécialité a seulement été inscrite sur la liste à usage des collectivités, sans inscription sur la liste de remboursement aux assurés sociaux, le CEPS impose à l'industriel un prix net de référence.

III. Modalités de transition suite à la réforme

A. Transition des nouveaux dispositifs au 1^{er} Juillet 2021⁽⁵⁰⁾

1. Dispositions transitoires des spécialités sous ATU nominatives

Les spécialités sous ATUn en cours de validité au 1^{er} Juillet vont persister sous ce régime. Leur transition vers le dispositif d'AAC s'effectuera lors de la demande de renouvellement. Le médecin prescripteur devra alors déposer une demande d'AAC à l'expiration de l'ATUn.

Toutes nouvelles demandes, ou renouvellement se fera à partir du 1^{er} Juillet via le dépôt d'une demande d'AAC. L'ANSM sollicitera ainsi le laboratoire pour obtenir les documents nécessaires à son évaluation. De plus, si une RIPH est en cours dans l'indication sollicitée, le laboratoire devra s'engager à déposer une demande d'AAP dans les délais fixés.

Si le laboratoire ne souhaite pas s'engager, les nouvelles demandes d'AAC ne seront pas acceptées mais le laboratoire devra assurer la continuité de traitement des patients déjà traités par la spécialité sous ATUn.

Les ATUn et les AAC vont ainsi coexister pendant une année.

2. Dispositions transitoires des spécialités sous RTU

Les RTU en cours rentrent automatiquement dans le dispositif des CPC au 1^{er} Juillet. Toute nouvelle demande en cours à compter du 1^{er} Juillet sera instruite en tant que CPC.

De plus, toute demande en cours d'instruction au 1^{er} Juillet, basculera dans le dispositif de CPC pour lequel l'ANSM poursuivra son évaluation et pourra demander au laboratoire des éléments complémentaires.

3. Dispositions transitoires des spécialités sous ATU de cohorte

Au 1^{er} Juillet 2021, les demandes d'ATUc en cours d'instruction n'ayant pas obtenu de décision d'octroi par l'ANSM devront être redéposées en tant que demande d'AAP sur la plateforme SESAME et dans le format du nouveau dossier demandé.

Pour les demandes d'ATUc en cours pour lesquelles le laboratoire souhaite poursuivre sous ce dispositif dérogatoire, il devra soumettre une demande d'AAP:

- Avant le 01/08/2021 si la date d'échéance de l'ATUc précède le 01/10/2021. La demande sera instruite exceptionnellement dans les 2 mois.
- Au plus tard 2 mois avant la date d'échéance de son ATUc si la date d'échéance de l'ATUc est comprise entre le 01/10/2021 et 21/10/2021. La demande sera instruite exceptionnellement dans les 2 mois.
- Au plus tard 3 mois avant la date d'échéance de son ATUc si la date d'échéance de l'ATUc est postérieure au 01/10/2021.
- Avant le 01/08/2021 si l'ATUc a obtenu une AMM mais que l'ANSM n'a pas fixé de date d'échéance. La demande sera instruite exceptionnellement dans les 2 mois.
- Dans le mois suivant l'obtention de son AMM si la spécialité en ATUc obtient son AMM au moins 4 mois avant sa date d'échéance et avant le 1^{er} Juillet 2021.

A l'inverse, si le laboratoire ne souhaite pas ou ne peut pas faire une demande d'AAP, l'ATUc prend fin à sa date d'échéance et le laboratoire se doit d'assurer la continuité des traitements aux patients initialement inclus dans l'ATUc.

Ainsi, les ATUc et les AAP pré-AMM vont coexister pendant une durée d'un an (cf. Annexe 1).

Deux demandes d'AAP pré-AMM ont à ce jour été octroyées par l'ANSM et la HAS :

- 1) Ronapreve[®] (casirivimab et imdevimab) du laboratoire Roche le 03 août 2021 dans le traitement du SARS-CoV-2 en prophylaxie pré et post-exposition ;
- 2) Trodelvy[®] (sacituzumab govetican) du laboratoire Gilead le 02 septembre 2021 en 3^{ème} ligne de traitement dans le cancer du sein triple négatif.

4. Dispositions transitoires des spécialités en post-ATU

Au 1^{er} Juillet 2021, les demandes de prises en charge au titre du « direct post-ATU » n'ayant pas obtenues de décision de la HAS devront être redéposées en tant que demande d'AAP post-AMM sur la plateforme SESAME et dans le format du nouveau dossier demandé.

Toutefois, si une spécialité fait déjà l'objet d'une prise en charge au titre du post-ATU ou post-ATU d'emblée au 1^{er} Juillet, aucun dossier ne nécessite d'être soumis à la HAS. La spécialité bascule automatiquement dans le dispositif de l'AAP dans l'indication considérée.

Ainsi, les post-ATU et les AAP post-AMM vont coexister pendant une durée d'un an (cf. Annexe 1).

Cinq demandes d'AAP post-AMM ont à ce jour été octroyées par l'ANSM et la HAS en relais d'une ATUc :

- 1) Xarelto[®] (rivaroxaban) du laboratoire Bayer le 23 septembre 2021 dans les évènements thromboemboliques veineux ;
- 2) L'association Opdivo[®]/Yervoy[®] (nivolumab/ipilimumab) du laboratoire Bristol Myers Squibb le 23 septembre 2021 dans le mésothéliome ;
- 3) Onureg[®] (azacitidine) du laboratoire Bristol Myers Squibb le 23 septembre 2021 dans la leucémie myéloïde aigüe.
- 4) Forxiga[®] (dapaglifozine) du laboratoire Astra Zeneca le 26 octobre 2021 dans la maladie rénale chronique.
- 5) Libmeldy[®] (atidarsagène autemcel) du laboratoire Pharma Blue le 28 octobre 2021 dans la leucodystrophie métachromatique.

De plus, une demande d'AAP post-AMM a été refusée à ce jour :

- 1) L'association Opdivo[®]/Yervoy[®] (nivolumab/ipilimumab) du laboratoire Bristol Myers Squibb le 29 septembre 2021 dans le cancer colorectal. Le motif de ce refus est qu'il existe une chimiothérapie recommandée au même niveau dans la stratégie thérapeutique et qu'en l'absence de données comparatives entre ces deux lignes de traitement, le plan de développement n'est pas adapté.

Conclusion

La commercialisation d'un médicament en France est conditionnée à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dès son octroi, l'industriel doit, pour commercialiser son médicament au niveau national, faire une demande d'inscription sur la liste des produits remboursables. Les délais de ces procédures sont longs et la mise à disposition tardive des traitements présumés innovants sur le marché est fortement préjudiciable pour les patients en situation d'impasse thérapeutique, atteints de pathologies graves. La mise à disposition au plus tôt de ces traitements présumés innovants est essentielle pour ces patients.

Pour répondre à ce besoin, la France s'est illustrée comme pionnière dans le domaine de l'accès précoce en créant dès 1994 son premier dispositif dérogatoire réglementé, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation, pour mettre à disposition des médicaments en cours de développement dans la pathologie du SIDA.

Longtemps considérés comme une force du modèle français, l'accumulation progressive de ces dispositifs dérogatoires a rendu les mécanismes d'accès précoce illisibles et extrêmement complexes pour les entreprises du médicament suite aux constantes évolutions législatives depuis plus de 20 ans.

C'est à ce titre qu'une refonte totale de ces dispositifs dérogatoires a vu le jour dans la Loi de Financement pour la Sécurité Sociale 2021, publiée au le 15 décembre 2020. C'est **la réforme de l'Accès Précoce et Compassionnel**.

Cette nouvelle réforme a trois enjeux qui sont d'abord la **simplification** des dispositifs existants, puis **l'accélération** de l'accès via des procédures cadrées dans le temps et enfin, la **prévisibilité** des demandes d'accès.

En premier lieu, les 6 précédents dispositifs dérogatoires ont été simplifiés en deux nouveaux dispositifs : l'Accès Précoce et l'Accès Compassionnel.

Par ailleurs, un guichet unique de soumission a été mis en place au 1^{er} Juillet 2021 afin que les industriels ne soumettent qu'un dossier de demande d'AAP à destination des deux instances, l'ANSM et la HAS. Bien que ce guichet unique fluidifie la procédure, nous pouvons nous

questionner sur le délai de réception des décisions d'AAP et des annexes. En effet, c'est la HAS qui émet une décision d'octroi d'AAP et c'est l'ANSM qui envoie les annexes. Or ces annexes sont attendues très rapidement par les industriels qui n'ont que 2 mois pour démarrer l'AAP à compter de la date de décision d'octroi.

Le deuxième enjeu de la réforme est l'accélération de la mise à disposition des dispositifs d'accès précoce aux patients via la mise en place de procédures cadrées dans le temps. Les autorités devront évaluer dans un délai de 1 mois les demandes d'AAC et de 3 mois pour les demandes d'AAP. De plus, les laboratoires sont tenus de mettre à disposition leur spécialité dans les 2 mois suivant l'octroi. Il est également possible d'avoir accès à un médicament présumé innovant beaucoup plus en amont de l'AMM via l'accès très précoce.

Cette réforme vient également apporter le caractère prévisible de ces demandes d'accès via notamment la publication par la HAS d'une doctrine qui spécifie les critères d'octroi auxquelles un médicament doit répondre afin de pouvoir entrer dans le champ de l'accès précoce. Parmi ces critères, on retrouve la présomption d'innovation du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, ce dernier peut s'avérer contraignant car il pourrait restreindre l'accès précoce aux médicaments.

La systématisation de la collecte des données est également mise en place afin de permettre de recueillir les premières données des patients en conditions de vie réelle. Ces données vont permettre d'approfondir les connaissances scientifiques du médicament quant à son efficacité, sa sécurité, d'alimenter la prise en charge au titre du droit commun, mais également de renforcer le suivi des patients. Ces derniers vont d'ailleurs être intégrés à ces processus afin de les rendre acteurs de leur santé. La HAS a indiqué par ailleurs que les données recueillies devaient être de qualité et exhaustives et attend un taux de recueil de 90%, or il ne serait que de 40% selon le Leem. Il est demandé aux laboratoires d'assurer à sa charge ce recueil des données et de participer activement à la saisie et au suivi de celles-ci. De gros moyens devront être mis en œuvre pour permettre une collecte de qualité, notamment la responsabilisation des différents acteurs, la bonne saisie des informations, etc.

Enfin, certains points restent à éclaircir sur cette nouvelle réglementation tels que la possibilité de faire la promotion d'une spécialité dès l'obtention de l'AMM pour un médicament en AAP, ou encore la continuité de traitement si l'indication de l'AMM est plus restreinte que celle de

l'AAP, etc. Les députés travaillent actuellement sur le PLFSS pour 2022 qui va venir compléter la réforme de l'Accès Précoce et Compassionnel suite aux concertations menées en 2021 lors du travail sur les textes d'application. Ces nouvelles modalités d'accès étant très récentes, seul le temps nous permettra de découvrir ses bienfaits envers les patients.

Bibliographie

1. Regarder en replay – Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ? [Internet].
2. HubPME : quels sont les délais constatés pour obtenir une AMM, un prix ? [Internet].
3. Accès au marché [Internet].
4. de Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2004;92(341):47-54.
5. Décret no 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi no 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet].
6. LOI n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. 92-1279 déc 8, 1992.
7. LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire (1). 96-452 mai 28, 1996.
8. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance - version au 1er octobre 2020 [Internet].
9. ANSM. ATU_AVIS-DEMANDEURS_v01_18082014.
10. e-saturne : demande d'ATU nominative - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].
11. ATU_Bonnes-Pratiques-ATUn_2018-09-11.
12. ATUN - MARIBAVIR 200 mg, comprimé - ANSM [Internet].
13. ATUN - MNESIS 45 mg, comprimé - ANSM [Internet].
14. Règlement (CE) N° 726/2004 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet].
15. Article R5121-70 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
16. Article L162-16-5-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet].
17. Article L5123-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
18. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 (1). 2013-1203 déc 23, 2013.

19. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1). 2011-2012 déc 29, 2011.
20. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet].
21. dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf [Internet].
22. Un CSIS de rupture pour restaurer l'attractivité de la France [Internet].
23. Article R163-32-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet].
24. Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé. 2019-855 août 20, 2019.
25. Arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé.
26. Article 8 - Liberté de prescription [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019
27. Article L162-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet].
28. Dans_la_tourmente_du_Mediator_R_.pdf [Internet].
29. Médiateur® : où sont les négligences ? - [Internet].
30. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
31. Article R5121-76-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
32. Article R5121-76-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
33. Article R5121-76-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
34. Article R5121-76-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
35. Article R5121-76-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
36. APMnews - Publication du décret sur les RTU élargies [Internet].
37. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) : un amendement élargit son périmètre [Internet]. VIDAL.
38. Les Comptes de la Sécurité Sociale - septembre 2017. :331.
39. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1). 2016-1827 déc 23, 2016.
40. Rapport d'activité 2020 - ANSM [Internet].
41. 21_01_08_analyse_lfss_2021_LEEM.
42. Présentation_Comprendre la Loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) [Internet].
43. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments [Internet]. 2021-869 juin 30, 2021.

44. 20210402_Comité AR_Réunion 1_Slides_VF_LEEM.
45. Article 78 - LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance [Internet].
46. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
47. Arrêté du 1er juillet 2021 pris pour l'application des articles L. 162-16-5-2 et R. 163-52 du code de la sécurité sociale et relatif aux remises applicables à une spécialité pharmaceutique faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-2 - Légifrance [Internet].
48. Article L162-16-5-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet].
49. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
50. Judith F. Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. 2021;42.
51. Accès précoces_Matrice de dossier type accès précoce.
52. Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2021;16.
53. Accès précoce_Modèle de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD).
54. Article L5122-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet].
55. Arrêté du 1er juillet 2021 pris pour l'application des articles L. 162-16-5-1-1 et R. 163-33 du code de la sécurité sociale et relatif aux remises applicables à une spécialité pharmaceutique faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 - Légifrance [Internet].
56. Article L162-16-5-1-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet].
57. ATU de cohorte et AAP en cours - ANSM [Internet].

Annexe 1 Liste des ATU de cohortes et d'Autorisation d'Accès Précoce en cours ⁽⁵⁷⁾

Spécialité(s) pharmaceutique(s)	Substance active	Titulaire	Statut
ABECMA 260 - 500 x 106 cellules dispersion pour perfusion	IDECABTAGENE VICLEUCEL (Lymphocytes T viables CAR-positifs)	Celgene SAS	ATU du 29/04/2021 Début le 03/05/2021
ABX-PSMA-1007 1300 MBq/mL, solution injectable	[18F]PSMA-1007	ABX ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS	ATU du 12/03/2021 Début le 03/05/2021
ADTRALZA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie	tralokinumab	LABORATOIRES LEO	ATU du 09/06/2021 Début le 23/06/2021
AMIVANTAMAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	AMIVANTAMAB	JANSSEN-CILAG 1 RUE CAMILLE DESMOULINS TSA 91003 92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9 FRANCE	ATU du 30/06/2021 Début le 03/09/2021
ANIFROLUMAB 300 mg, solution à diluer pour perfusion	Anifrolumab	Astra Zeneca	ATU du 28/06/2021 Début le 09/08/2021
ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin	Pfizer Holding France	ATU du 30/05/2018 Début le 16/01/2019 ATU renouvelée le 05/06/2020 ATU renouvelée le 11/06/2021
BAMLANIVIMAB 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion / ETESEVIMAB 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion en association	Bamlanivimab / Etesevimab	Lilly France	Début d'ATU le 16/03/2021
BAMLANIVIMAB 700 mg/20 mL (35mg/mL) solution à diluer pour perfusion .	Bamlanivimab		Début d'ATU le 22/02/2021
BRETSCHNEIDER, solution de cardioplogie	Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Chlorure de magnésium hexahydraté, Chlorhydrate d'histidine, Histidine, Tryptophane, Mannitol, Chlorure de calcium dihydraté, Cetoglutamate de potassium	Serb	ATU de janvier 2015 Début en avril 2015 ATU Modifiée en décembre 2015, novembre 2016, décembre 2018, mars 2019 ATU renouvelée le 19/12/2020
BRUKINSA 80 mg, gélules	Zanubrutinib	Beigene Ireland Limited	ATU du 30/06/2021 Début le 22/07/2021
Capmatinib 150 mg comprimés pelliculés Capmatinib 200 mg comprimés pelliculés	capmatinib	NOVARTIS PHARMA S.A.S. 8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE 92500 RUEIL-MALMAISON FRANCE	ATU du 17/06/2021 Début le 20/09/2021
CASIRIVIMAB/ IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée (RONAPREVE)	Casirivimab et Imdevimab	Roche	ATU du 08/03/2021 Début ATU le 17/03/2021 APP du 04/08/2021
Forxiga 10 mg, comprimé pelliculé	Dapagliflozine	Astra Zeneca	ATU du 25/06/2021 Début le 05/07/2021
GAVRETO 100 mg, gélule	Pralsetinib	Roche	ATU du 18/03/2021 Début le 23/08/2021
KYMRIAHA 1,2 X 10 ⁶ – 6 X 10 ⁶ cellules dispersion pour perfusion	Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés ex vivo via un vecteur lentiviral codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19	NOVARTIS PHARMA S.A.S	ATU cohorte d'extension octroyée le 29/06/2021 Début de l'ATU prévu par le laboratoire : 21/10/2021
LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Inolimomab	Elsalys Biotech	ATU du 24/12/2019 Début le 30/12/2019
NATRIUMTHIOSULFAT 10%, solution pour perfusion NATRIUMTHIOSULFAT 25%, solution pour perfusion	Thiosulfate de sodium	Dr. Franz Köhler Chemie GmbH - Exploitant : Laboratoire Inresa	ATU d'avril 2017 Début le 15/05/2017
NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	avalglucosidase alfa	SANOFI-AVENTIS FRANCE	ATU du 17/06/2021 Début le 06/10/2021
ONTOZRY 12,5 mg, comprimé ONTOZRY 25 mg, comprimé pelliculé ONTOZRY 50 mg, comprimé pelliculé ONTOZRY 100 mg, comprimé pelliculé ONTOZRY 150 mg, comprimé pelliculé ONTOZRY 200 mg, comprimé pelliculé	Cénobamate	ARVELLE THERAPEUTICS NETHERLANDS B.V.	ATU du 24/03/2021 Début le 28/05/2021
OSPOLOT 50 mg, comprimé pelliculé OSPOLOT 200 mg, comprimé pelliculé sécable	Sultiame	Inresa	ATU de mars 2015 Début en mars 2015 ATU renouvelée le 29/05/2020
OZAWADE 4,5 mg, comprimés pelliculés OZAWADE 18 mg, comprimés pelliculés	Pitolisant	BIOPROJET PHARMA	ATU du 14/06/2021 Début le 15/06/2021
PETINIMID 250 mg, capsule molle	Ethosuximide	Inresa	ATU d'avril 2017 Début en mai 2017
PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé	Phosphate de primaquine	Sanofi Aventis France	ATU du 04/02/2020 Début le 02/06/2020
SACITUZUMAB GOVITECAN Gilead 180 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (TRODELVY)	Sacituzumab		AP du 02/09/2021 Début : date à renseigner
SOTORASIB 120 mg, comprimés pelliculés	Sotorasib	AMGEN S.A.S. 18-20 quai du point du jour 92100 Boulogne Billancourt France	ATU du 24/06/2021 Début le 04/08/2021

UPADACITINIB 15 mg comprimé à libération prolongée UPADACITINIB 30 mg comprimé à libération prolongée	Upadacitinib	Abbvie	ATU du 23/12/2020 Début le 17/03/2021
URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable	Acide ursodésoxycholique	Inresa	ATU du 02/01/2018 Début le 15/02/2018 ATU renouvelée le 28/10/2020
VOXELOTOR 500 mg, comprimés pelliculés	Voxelotor	Global Blood Therapeutics France SAS	ATU du 30/06/2021 Début le 13/09/2021
Voxzogo 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable Voxzogo 0,56 mg, poudre et solvant pour solution injectable Voxzogo 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	vosoritide	BioMarin International Limited	ATU du 24/06/2021 Début le 19/07/2021
Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion	daunorubicine et cytarabine	JAZZ PHARMACEUTICALS FRANCE	ATU du 29/06/2021 Début le 02/08/2021
XALKORI 200 mg gélules XALKORI 250 mg gélules	Crizotinib	Pfizer	ATU d'extension du 08/10/2020 Début le 18/12/2020

Annexe 2 Courrier type d'engagement lors d'une demande d'Autorisation d'Accès Compassionnel



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint-Denis, le

Direction Europe et Innovation
Pôle Accès précoce et compassionnel
Dossier suivi par Annie LORENCE

E-mail : aac@ansm.sante.fr

Objet : Reforme de l'accès précoce et compassionnel en France - Engagement au dépôt d'une demande d'autorisation d'accès précoce

Madame, Monsieur

Une demande d'autorisation d'accès compassionnel pour votre médicament **X** a été déposée à l'ANSM en application du II de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Pour rappel, depuis le 1^{er} juillet 2021, l'ANSM peut délivrer des autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex-ATU nominatives) aux médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur marché (AMM) en France dans deux situations :

- absence de développement en cours dans l'indication concernée en vue d'une demande d'AMM ;
- développement en cours dans l'indication concernée en vue d'une demande d'AMM et engagement du laboratoire à déposer une demande d'autorisation d'accès précoce dans un délai de 12 mois (18 mois pour les maladies rares), extensible par période de 6 mois.

Aussi, afin de garantir l'accès à titre exceptionnel à votre médicament précité pour certains patients français, je vous demande de bien vouloir nous retourner par mail sous 1 mois maximum le tableau ci-après complété et signé

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Kevin FOURNIER

Chef du Pôle Accès précoce et compassionnel

Direction Europe et Innovation

⊕ Tableau à compléter / Table to be completed:

Nom du médicament <i>Name of the medicinal product</i>	
Indication thérapeutique de l'AMM à l'étranger ou indication en cours de développement <i>Therapeutic indication of the MA held abroad or of the ongoing development</i>	
Maladie rare <i>Rare disease</i>	<input type="checkbox"/> Oui / Yes <input type="checkbox"/> Non / No
Ce médicament fait l'objet d'une RIPH en cours dans cette indication: <i>This medicinal product is subject of a clinical trial in humans in the indication</i>	<input type="checkbox"/> Oui / Yes <input type="checkbox"/> Non / No
Si RIPH en cours dans l'indication, vous vous engagez à déposer une demande d'autorisation d'accès précoce. <i>If a clinical trial is ongoing in humans in the indication, you agree to submit an early access authorization application</i>	<input type="checkbox"/> Oui / Yes <input type="checkbox"/> Non / No
Si vous vous engagez à demander une autorisation d'accès précoce précisez la date estimée du dépôt, dans la limite des délais précités (12 ou 18 mois maximum). <i>If you commit to apply for an early access authorization, please specify the estimated date for filing this application within the aforementioned timeframes (12 or 18 months maximum)</i>	
Si la date de dépôt estimée est supérieure aux délais précités, justifier ce délai. <i>If the estimated date for this application is greater than the aforementioned deadlines, please justify this delay.</i>	
Date estimée du dépôt de la demande d'AMM : <i>Estimated date of filing of the MAA application:</i>	

Annexe 3 Matrice de dossier type pour une demande d'Accès Précoce ⁽⁵¹⁾

[Nom du médicament]

Accès précoce –

Il s'agit du dossier type à compléter par le laboratoire pour le transmettre, via la plateforme SESAME, à la HAS, à l'ANSM (demande pré-AMM) et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale à l'appui de sa demande d'accès précoce.

Un seul dossier type est disponible pour les **demandes suivantes** :

- ➔ **Première demande ou Renouvellement ou Soumission de nouvelles données (dont le cas de l'obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce « pré-AMM »)**

Pour une ou plusieurs indication(s) :

- **n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM)**
- **disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)**

À noter que le contenu de ce dossier type doit être adapté selon les consignes décrites dans le [guide d'accompagnement des laboratoires](#).

Demandeur :

Spécialité(s) :

Motif de la demande :

Sommaire

1. Informations administratives et réglementaires	4
2. Synthèse des revendications pour les critères d'éligibilité à l'autorisation d'accès précoce	6
3. Contexte	7
4. Indication(s) concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce	8
5. Indication(s) non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce	8
6. Posologie et mode d'administration	9
7. Informations sur le médicament au niveau international	9
8. Description des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	9
8.1 Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	10
8.2 Présomption d'efficacité et sécurité de la spécialité pour une autorisation d'accès précoce pré-AMM	10
8.3 Existence de traitement(s) approprié(s)	12
8.4 La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée	13
8.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
9. Critères suivis dans le PUT	14
10. Programme d'études dans d'autres indications	15
11. Population cible	17
12. Rappel des précédentes décisions d'autorisation d'accès précoces de la HAS pour le médicament	17
13. Rappel des précédentes décisions de l'ANSM	18
14. Rappel des avis rendus par la Commission de la Transparence	18
15. Liste des experts français	19
16. Liste des associations de patients	19
17. Existence de centre(s) de référence de la maladie	19
18. Existence de registre(s)	19
19. Données économiques	19
20. Autre(s) information(s)	20
21. Liste des références bibliographiques	20
22. Liste des pièces à fournir et à déposer sur SESAME	21
23. Annexes du dossier type à renseigner	24
Annexe A. Propositions par le laboratoire de modifications du RCP pour les accès précoces pré-AMM	24
Annexe B. Modifications de RCP pour les AAP post-AMM ou les AAP pré-AMM qui viennent d'obtenir l'AMM	24
24. Modèle type d'engagement du laboratoire à financer le recueil de données	26

25. Modèle type de RCP/notice/étiquetage

27

26. Glossaire

1. Informations administratives et réglementaires

DCI

→ Pour une demande d'accès précoce portant sur une ou des indication(s) ne disposant pas d'une AMM (accès précoce pré-AMM) :

Présentation(s) concernée(s) <i>Indiquer les UCD si disponibles</i>	<u>NOM dosage 1, forme pharmaceutique X</u> Conditionnement 1 Conditionnement 2 <u>NOM dosage 2, forme pharmaceutique X</u> Conditionnement 1 Conditionnement 2 <u>NOM dosage 1, forme pharmaceutique Y</u> Conditionnement 1 Conditionnement 2
Demandeur	EXPLOITANT et, le cas échéant MANDATAIRE
Classification ATC si disponible <i>(décrire l'arborescence)</i>	

→ Pour une demande d'accès précoce portant sur une ou des indication(s) disposant d'une AMM (accès précoce post-AMM) :

Présentation(s) concernée(s) <i>Indiquer les UCD si disponibles</i>	<u>NOM dosage 1, forme pharmaceutique X</u> Conditionnement 1 (CIP : en 13) Conditionnement 2 (CIP : en 13) <u>NOM dosage 2, forme pharmaceutique X</u> Conditionnement 1 (CIP : en 13) Conditionnement 2 (CIP : en 13) <u>NOM dosage 1, forme pharmaceutique Y</u> Conditionnement 1 (CIP : en 13) Conditionnement 2 (CIP : en 13)
Demandeur	EXPLOITANT et, le cas échéant, MANDATAIRE
AMM	Date de l'indication AMM concernée par la demande (procédure d'octroi) : Si pertinent, date du ou des modifications substantielles et teneur :

	Spécificités (AMM conditionnelles, sous circonstances exceptionnelles, PGR ou autre suivi particulier ...) ou engagements dans le cadre de l'AMM. Si oui, préciser (contenu).
Conditions de prescription et de délivrance (CPD) <i>(Garder les mentions adaptées et les compléter si besoin)</i>	Liste I ou II des substances vénéneuses, stupéfiant ou psychotrope Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Statut particulier <i>(à compléter si besoin)</i>	Médicament orphelin (date d'octroi du maintien de la désignation)
Classification ATC <i>(décrire l'arborescence)</i>	

2. Synthèse des revendications pour les critères d'éligibilité à l'autorisation d'accès précoce

Pour une première demande d'autorisation d'accès précoce : renseigner le tableau en intégralité (en se référant à la [doctrine d'évaluation de la HAS sur l'autorisation d'accès précoce aux médicaments](#)).

Pour une demande de renouvellement ou de modification : signaler les changements intervenus depuis la dernière autorisation.

En cas de soumission de nouvelles données sans sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce en vigueur, ces données sont à décrire dans la ou les rubriques concernées en justifiant leur absence d'impact sur les critères d'éligibilité.

Motif de l'examen	Indiquer le motif de demande
Indication(s) concernée(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Pour une première demande : indiquer la ou les indications sollicitées - Pour une demande de renouvellement : indiquer la ou les indications autorisées au titre de l'accès précoce et préciser celle(s) faisant l'objet de la demande de renouvellement - Pour une demande de modifications : préciser la ou les indications autorisées au titre de l'accès précoce et le cas échéant, le périmètre de l'indication concernée par les modifications revendiquées
Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie	<p>Maladie grave : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Maladie rare : <input type="checkbox"/> oui (fournir la liste des centres de référence dans la rubrique 017) <input type="checkbox"/> non</p> <p>Existence de registre européen ou français ou registre en cours d'élaboration :</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="checkbox"/> oui, lequel :</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="checkbox"/> non</p> <p>Maladie invalidante : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>
Il n'existe pas de de traitement approprié	Argumenter synthétiquement l'absence de traitement approprié, au regard des connaissances médicales disponibles, dans la ou les indications considérées.
La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée	Caractériser synthétiquement les risques pour le patient qui résultent de l'absence de mise en œuvre d'un traitement immédiat, dans la ou les indications considérées.
L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées	Argumenter synthétiquement en quoi l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales auxquelles il a été procédé en vue de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Argumenter synthétiquement le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

3. Contexte

Préciser :

- Le contexte de la demande d'autorisation d'accès précoce en indiquant le motif de la demande : première demande, renouvellement, modification ou soumission de nouvelles données sans modification sollicitée de l'autorisation.
- Dans le cadre d'une demande de modification, préciser si les nouvelles informations comportent l'obtention de l'AMM.
- **À noter que les demandes de retrait ne nécessitent pas que ce dossier soit complété et seul le formulaire SESAME est rempli.**
- Le libellé de l'indication ou des indications concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce et préciser, le cas échéant, si ces indications sont plus restreintes que l'indication de l'AMM (post-AMM) ou que l'indication envisagée pour l'AMM (pré-AMM).
- Les caractéristiques du médicament (mécanisme d'action, classe thérapeutique, premier dans l'indication, médicament orphelin, dispositif médical associé, test compagnon, médicament de thérapie innovante ...).

S'il s'agit d'une première demande d'autorisation accès précoce, préciser :

- si le médicament bénéficie ou non d'une AMM dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce,
- si le médicament fait ou a fait l'objet d'un accès compassionnel (ou d'une ATUn) préalable dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce,
- si le médicament bénéficie d'une AMM dans une/d'autres indication(s) ,
- si cette demande d'autorisation concerne une indication qui fait l'objet d'une ATU de cohorte arrivant à son terme ou ayant obtenu l'AMM,
- si cette demande fait suite à une décision défavorable antérieure de la HAS pour un accès précoce dans la même indication ou si cette soumission fait suite à l'abandon ou au retrait d'une demande antérieure en cours d'instruction dans la même indication (dans la mesure où aucune autorisation n'a été délivrée, la demande est considérée comme étant une première demande).

En cas de renouvellement, mettre à jour l'ensemble des éléments du dossier en signalant tout particulièrement les changements. Préciser ici de façon synthétique les changements intervenus sur les critères d'éligibilité à l'autorisation d'accès précoce ou sur le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD). Transmettre toute information pertinente obtenue au cours de la période d'autorisation précédente sur le médicament ou sur les conséquences de son utilisation.

En cas de demande de modification, préciser sur quel(s) élément(s) de l'autorisation de l'accès précoce porte(nt) la(les) modification(s) et son(leur) éventuel impact sur l'évaluation des critères d'éligibilité à l'autorisation d'accès précoce, sur le PUT-RD, ou sur le RCP, la notice et l'étiquetage le cas échéant.

En cas de soumission de nouvelles données sans sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce, décrire ces données dans la ou les rubriques concernées en justifiant leur absence d'impact sur les critères d'éligibilité ou sur les PUT-RD, RCP, notice et étiquetage, et utiliser si nécessaire la rubrique 020. Autre(s) information(s).

Dans le cas où une demande d'autorisation serait sollicitée pour une nouvelle forme pharmaceutique ou un nouveau dosage à l'occasion de l'obtention de l'AMM pour une indication préalablement autorisée en accès précoce pré-AMM, détailler le rationnel de la demande de mise à disposition de cette nouvelle forme pharmaceutique ou ce nouveau dosage dans le chapitre 020. Autre(s) information(s).

Préciser si une demande d'inscription, dans l'indication ou les indications concernée(s) par la demande, sur les listes ou une des listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ou à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale a été déposée et le cas échéant, préciser la date de dépôt ou la date de dépôt envisagée.

4. Indication(s) concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

Lister toutes les indications concernées par la demande.

5. Indication(s) non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

Le cas échéant, lister toutes les indications de l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce.

Préciser les dates d'AMM pour chaque indication.

Pour les demandes d'autorisation d'accès précoces post-AMM, préciser si l'indication sollicitée est identique à l'indication validée par l'AMM ou expliciter les différences. Si besoin, mettre en exergue les différences dans un tableau face/face.

6. Posologie et mode d'administration

Mentionner la posologie et le mode d'administration.

Préciser si le conditionnement est adapté au regard de la posologie et des caractéristiques du conditionnement.

7. Informations sur le médicament au niveau international

Lorsque le médicament dispose d'une AMM à l'étranger (hors AMM centralisée) dans l'indication objet de la demande ou dans d'autres indications, compléter le tableau ci-dessous :

Pays	Nom des médicaments (si différent)	Date de l'AMM
Dans l'indication faisant l'objet de la demande		
Dans des indications autres que celles faisant l'objet de la demande (à préciser)		

Le cas échéant, préciser dans l'indication faisant l'objet de la demande si le médicament est pris en charge dans les pays concernés.

8. Description des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

Lors d'une demande d'autorisation, les revendications doivent être précises, qualifiées, argumentées et référencées pour chaque indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce définie à l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Si la demande concerne plusieurs indications, chaque indication doit être présentée de façon distincte.

En cas de demande de renouvellement, l'ensemble des informations transmises dans le dossier déposé lors de la précédente demande doivent être mises à jour. Toute information pertinente obtenue au cours de la période d'autorisation précédente, sur le médicament ou sur les conséquences de son utilisation doit être fournie. Les éventuels changements, vis-à-vis de la précédente autorisation doivent être précisés, qualifiés, argumentés et référencés pour chaque indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce.

En cas de demande de modification, les rubriques impactées par les éléments transmis à l'appui de la demande de modification sollicitée seront détaillées dans ce dossier.

En cas de soumission de nouvelles données sans sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce, ces données sont à décrire dans la ou les rubriques concernées en justifiant leur absence d'impact sur les critères d'éligibilité ou sur les PUT-RD, RCP/notice/étiquetage.

Lors de l'obtention d'une AMM pour un accès précoce autorisé en pré-AMM, préciser les éventuelles modifications liées à l'obtention de cette AMM sur les critères d'éligibilité et le PUT-RD.

La doctrine d'évaluation de la HAS sur l'autorisation d'accès précoce aux médicaments est disponible via ce [lien](#).

8.1 Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Présenter le contexte médical de manière synthétique pour justifier la gravité, la rareté, le caractère invalidant de la maladie :

- Décrire la maladie, le(s) symptôme(s) (+/- altération de la qualité de vie) ou le diagnostic ciblé par les indications concernées par la demande.
- Mentionner la prévalence/incidence (sourcer).

Conclure ce chapitre en une phrase sur le caractère grave et/ou rare et/ou invalidant de la maladie.

8.2 Présomption d'efficacité et sécurité de la spécialité pour une autorisation d'accès précoce pré-AMM

Cette partie est sans objet pour les demandes d'autorisation d'accès précoce post-AMM. Les informations sur l'efficacité et la tolérance seront détaillées dans la partie sur la présomption d'innovation.

8.2.1 Qualité pharmaceutique et données non-cliniques pour une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM

Présenter les données relatives à la qualité pharmaceutique, pharmacologique et toxicologique disponibles au moment de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM.

La présentation de ces données doit être la plus proche possible de celle requise pour les dossiers de demande d'AMM ou d'autorisation d'essais cliniques.

Une cross-référence aux modules 3, 4 et 5 de la demande d'AMM ou à l'IMPD peut être envisagée. Les références EMA (AMM) et/ou ANSM (EC) devront être précisées.

En cas de demande d'extension d'indication, ne déposer que les données relatives à la variation d'extension. Si l'extension d'indication s'accompagne d'une nouvelle présentation, fournir les données qualité correspondantes.

8.2.2 Données cliniques d'efficacité et sécurité de la spécialité

Pour les premières demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, renseigner les rubriques ci-dessous.

Pour les demandes de renouvellement, mettre à jour ces rubriques et fournir toute nouvelle donnée d'efficacité et de sécurité disponible depuis la précédente autorisation.

8.2.2.1 Plan de développement

Présenter le plan de développement dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce en mettant en évidence le calendrier des inclusions et de disponibilité attendue des résultats.

Indiquer s'il existe un historique de retrait d'AMM toutes indications confondues, d'abrogation d'AMM, d'arrêt de commercialisation ou d'avis négatif à une demande d'AMM pour des raisons d'efficacité ou de sécurité, en France ou dans le monde.

8.2.2.2 Schéma des études

- Présenter le schéma des études dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce prévues dans le plan de développement.
- Il est attendu pour les études de phase II ou III, et en particulier l'étude pivot, un respect des consignes et du modèle de tableau, le cas échéant pouvant être adapté au stade précoce du développement, décrits dans le dossier type concernant l'évaluation d'un médicament en vue d'une inscription ou d'un maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique.
- Pour chaque étude, préciser les éventuelles différences entre les critères d'inclusion ou non inclusion et la population revendiquée pour l'autorisation d'accès précoce.
- Fournir les protocoles et si disponibles les CSR.

8.2.2.3 Résultats disponibles

En introduction, présenter la liste synthétique des études dont la méthodologie a été décrite dans la rubrique ci-dessus et pour lesquelles les résultats cliniques sont soumis.

Pour une 1^{ère} demande d'autorisation, préciser si les données sont disponibles dans le périmètre précis de l'indication revendiquée (par exemple en termes de ligne de traitement).

Étude par étude, présenter les résultats d'efficacité et sécurité d'emploi des études cliniques et les données issues de la littérature disponibles.

8.2.2.4 Données de sécurité et de pharmacovigilance

Si la substance active dispose d'une AMM dans un autre pays, présenter les données post-marketing, les PSUR/PBRER et le PGR si disponibles.

Le cas échéant, fournir en annexe un tableau face / face comparant le RCP pris en compte lors de la dernière décision d'autorisation d'accès précoce et le RCP avec les modifications sollicitées (annexe A) ou avec le RCP de l'AMM en vigueur (annexe B). Dans le cas de l'obtention d'une extension d'indication, fournir cette comparaison pour les rubriques concernées par l'indication faisant l'objet de la demande.

Faire apparaître les modifications apportées, et joindre les rectificatifs.

Indiquer les principales modifications et le rationnel de celles-ci.

8.2.3 Conclusion

Conclure cette rubrique en une phrase sur l'efficacité et les effets indésirables, en particulier les risques importants et potentiels de la spécialité.

8.3 Existence de traitement(s) approprié(s)

8.3.1 Stratégie thérapeutique

Décrire brièvement la prise en charge thérapeutique actuelle (sourcer) avec l'objectif d'en dégager le besoin et de conclure sur sa couverture (besoin médical couvert, non couvert, partiellement couvert).

Les recommandations nationales et internationales en vigueur doivent être synthétisées et sourcées.

Préciser la place que ce médicament pourrait avoir dans cette stratégie par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible en France

Préciser si des recommandations dans l'indication concernée sont disponibles ou en cours d'élaboration ou d'actualisation.

Pour les demandes de renouvellement ou de modification, préciser les modifications intervenues depuis la dernière décision.

8.3.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Présenter les comparateurs cliniquement pertinents selon la définition décrite dans le [dossier type concernant l'évaluation d'un médicament en vue d'une inscription ou d'un maintien de l'inscription sur](#)

[les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique.](#)

8.3.2.1 Médicaments

Lister les comparateurs cliniquement pertinents en respectant les consignes de présentation décrites dans la [matrice du dossier type](#) précité. Les présenter dans un tableau.

8.3.2.2 Traitements non médicamenteux

(Soins de support, abstention thérapeutique, prévention, technologies de santé, DM, actes, prestations...)

8.3.2.3 Conclusion

Conclure cette rubrique en une phrase sur l'existence ou non de comparateurs cliniquement pertinents à cette spécialité, dans la ou les indication(s) considérée(s).

8.3.3 Traitements appropriés

Justifier en quoi les comparateurs cliniquement pertinents ne sont pas retenus comme des traitements appropriés en le motivant au regard de la [doctrine d'évaluation de la HAS sur l'autorisation d'accès précoce aux médicaments](#).

8.3.4 Conclusion

Conclure cette rubrique en une phrase sur l'existence ou non de traitement approprié à cette spécialité, dans la ou les indication(s) considérée(s).

8.4 La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée

Justifier si la mise en œuvre du traitement, dans la ou les indications considérées, ne peut être différée.

L'argumentaire devra se faire en fonction de l'existence ou non de traitement approprié.

8.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Argumenter le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un comparateur cliniquement pertinent, en tenant compte de la définition décrite dans la [doctrine d'évaluation de la HAS sur l'autorisation d'accès précoce aux médicaments](#).

Pour les demandes d'autorisations d'autorisation d'accès précoces :

- pré-AMM : s'appuyer sur les données cliniques détaillées dans la rubrique 8.3.2 Données cliniques d'efficacité et sécurité de la spécialité

- post-AMM : présenter les données selon le modèle du dossier type (rubrique 10. Analyse des données disponibles) disponible pour les demandes d'inscription ou d'un maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique.

Dans tous les cas, en pré ou post-AMM, seront présentés les titres et objectifs des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales en cours ou finalisées avec leur état d'avancement et des recherches programmées, l'identité de l'investigateur principal de ces essais ainsi que, pour les recherches conduites en France, l'identité de l'ensemble des investigateurs et la désignation du ou des lieux concernés.

9. Critères suivis dans le PUT

Cette rubrique permet de justifier le contenu du PUT-RD proposé (sur la base du modèle de PUT-RD complété par vos soins et déposé dans SESAME en complément de ce document).

→ Dans le projet de PUT-RD ([modèle à télécharger](#))

La proposition de PUT-RD devra comporter un remplissage des items du modèle (suivre les consignes en orange) en tenant compte de la situation clinique et du type d'accès précoce. Il est rappelé que pour les autorisations d'accès précoces obtenues après l'AMM, la collecte de données, si nécessaire et pertinente, pourra être simplifiée. En effet, dans ce cas, le PUT-RD est constitué, pour le périmètre de l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce, du résumé des caractéristiques du produit obtenu au titre de son AMM et, le cas échéant, sur demande de la HAS, des éléments mentionnés au 3° du B de l'article R. 5121-70 du code de la santé publique.

→ Dans cette rubrique

Nous vous invitons à justifier ici les choix effectués relatifs aux variables à collecter au travers du PUT-RD proposé, ainsi que la durée et la fréquence de recueil et d'évaluation de ces variables (cf [guide d'accompagnement](#)) concernant :

- les caractéristiques des patients et des prescripteurs,
- les conditions d'utilisations du médicament,
- les données d'efficacité du médicament, en particulier le choix du questionnaire de qualité de vie,
- les données de sécurité, en accord avec la réglementation en vigueur en matière de pharmacovigilance.

Pour l'analyse de qualité de vie, la justification devra refléter les recommandations de la HAS précisés dans le [guide d'accompagnement qui](#) prévoient :

- d'intégrer un auto-questionnaire spécifique de la maladie (PROMs). La validité et l'interprétation de ce questionnaire dans la maladie investiguée devront être justifiées par une revue de la littérature.

- de prévoir l'utilisation d'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 validé dans la maladie.

Justifier le cas échéant, la raison pour laquelle des variables d'intérêt n'ont pas été retenues dans le PUT-RD, en lien avec les attentes définies dans le [guide d'accompagnement](#).

Préciser les modalités de recueil envisagées, ainsi que la mise en place éventuelle d'une plateforme électronique pour la collecte des données et le plan de data management le cas échéant.

Lors de la transmission de l'AMM pour une indication qui aura été préalablement autorisée en accès précoce, préciser si cela impacte le PUT-RD, et argumenter.

Le cas échéant, notamment lors de demande de renouvellement ou de modification, faire apparaître les modifications demandées dans le PUT-RD et les justifier dans cette rubrique.

La demande de renouvellement doit être accompagnée de toute information pertinente obtenue au cours de la période d'autorisation précédente, sur le médicament ou sur les conséquences de son utilisation. Elle s'accompagne du dernier rapport de synthèse (selon la périodicité définie dans le PUT-RD).

Les aspects pratiques mis en place pour la collecte de données ainsi que le plan d'analyse statistique descriptif devront être détaillés dans une annexe jointe au dossier type sur SESAME, conformément au guide de dépôt de demande d'autorisation d'accès précoce.

10. Programme d'études dans d'autres indications

Le cas échéant, préciser, pour le médicament concerné par la demande, les éventuelles recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales en cours dans d'autres indications que celles concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce, notamment les protocoles, calendriers, indications concernées, listes des centres français co-investigateurs et comparateurs, en privilégiant la présentation sous forme de tableaux synthétiques comportant le numéro d'étude, et en différenciant les indications.

Mentionner si la mise en place de l'étude est à l'initiative du laboratoire, à la demande des autorités de santé (PGR).

Indiquer, si possible, le calendrier et joindre les protocoles.

Préciser si des extensions d'indication sont susceptibles de faire l'objet d'une demande de prise en charge dans les deux années suivant la demande ainsi que leur calendrier prévisionnel de mise sur le marché.

Titre étude clinique	N° enregistrement	Objectifs	Groupe contrôle, le cas échéant	Étude à l'initiative du laboratoire ou des autorités de santé (PGR) ou académiques	Noms et nationalités des investigateurs principaux	État avancement : Programmé/En cours/Finalisé Et calendrier Indiquer si les inclusions sont terminées	Si l'EC réalisé en France, préciser la liste des investigateurs et des centres	Extension d'indication susceptible d'être prise en charge dans les 2 prochaines années (oui/non)
Autre(s) indication(s) : à préciser								

11. Population cible

Estimer la population cible de patients susceptibles de bénéficier de la spécialité pendant toute la durée de l'autorisation d'accès précoce, dans l'indication considérée, compte tenu des données médicales et épidémiologiques disponibles.

Estimer le nombre de patients susceptibles d'être traités chaque année jusqu'à une décision de prise en charge du médicament au titre de son AMM sur l'une des listes des spécialités remboursables, dans l'indication considérée.

Le cas échéant, indiquer le nombre de patients traités dans le cadre d'autorisations délivrées au titre de l'accès compassionnel en application du II de l'article L. 5121-12-1.

Dans le cas d'une demande de renouvellement :

- mettre à jour, si nécessaire, les estimations mentionnées ci-dessus
- indiquer le nombre de personnes traitées par indication dans le cadre de l'accès précoce (ou dans le cadre d'une ATU de cohorte antérieure à l'autorisation d'accès précoce) :
 - depuis l'octroi initial de l'accès précoce (ou de l'ATU de cohorte)
 - depuis le dernier renouvellement, le cas échéant.

Dans le cas du dépôt de nouvelles données, préciser si ces données impactent ou non l'estimation de la population cible. Le cas échéant, fournir une nouvelle estimation argumentée de la population cible.

12. Rappel des précédentes décisions d'autorisation d'accès précoces de la HAS pour le médicament

Rappeler l'historique des décisions de la HAS pour le médicament en remplissant le tableau ci-dessous et en distinguant, le cas échéant :

- L'indication faisant l'objet de la présente demande
- La ou les autres indications du médicament

Mettre des liens hypertextes pour renvoyer vers la publication des décisions.

Date de la décision (motif de la demande)	
Indication(s)	
Synthèse des critères d'éligibilité	
Types de données à recueillir dans le PUT-RD	
Décision de la HAS	Positive/négative

13. Rappel des précédentes décisions de l'ANSM

Dans l'indication ou les indications concernée(s) par la demande :

Le cas échéant, indiquez si le médicament a fait l'objet d'une ATU de cohorte, d'une ATU nominative, d'un accès compassionnel préalable ou d'un cadre de prescription compassionnel (ou RTU) et préciser :

- Date de la première autorisation :
- Nombre de patients traités :
- PUT : oui non + fournir en annexe les rapports de synthèse du PUT-RD

Pour une ou des indication(s) différente(s) de celles faisant l'objet de la demande

Le cas échéant, indiquez si le médicament a fait l'objet d'une ATU de cohorte, d'une ATU nominative, d'un accès compassionnel préalable ou d'un cadre de prescription compassionnel (ou RTU) et préciser :

- le libellé de/des l'indication(s) :
- Date de la première autorisation :
- Nombre de patients traités :
- PUT : oui non + fournir en annexe les rapports de synthèse du PUT-RD

14. Rappel des avis rendus par la Commission de la Transparence

Le cas échéant, pour un médicament ayant déjà une AMM dans une (ou plusieurs autres) indication(s) que celle(s) sollicitée(s) pour l'autorisation d'accès précoce.

Mettre des liens hypertexte pour renvoyer vers la publication des avis.

Date de l'avis (motif de la demande)	
Indication	
SMR (libellé)	
Place dans la stratégie thérapeutique	
ASMR (libellé)	
Études demandées	Si pertinent, libellé de la demande
Autres recommandations	Si pertinent

15. Liste des experts français

Fournir la liste des experts français ayant participé à des groupes de travail pour le compte du laboratoire sur le médicament.

16. Liste des associations de patients

Lister le cas échéant les associations de patients en France concernés par la maladie visée par cette demande.

17. Existence de centre(s) de référence de la maladie

Lister, le cas échéant, le(s) centre(s) de référence de la maladie rare en France en précisant les coordonnées du médecin coordonnateur du centre de référence.

18. Existence de registre(s)

Préciser, le cas échéant, l'existence de registre(s) européen ou français et leur numéro ou de registre en cours d'élaboration.

19. Données économiques

Indiquer les données économiques comprenant

Le cas échéant, les prix pratiqués et les volumes de vente constatés dans les autres Etats membres ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, aux Etats-Unis d'Amérique	
Les volumes de vente prévisionnels dans les pays mentionnés ci-dessus ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement dans chaque pays considéré	
Les prix pratiqués et les volumes de vente constatés en France lorsque des indications de la spécialité sont déjà prises en charge par l'assurance maladie	
Les prévisions de ventes sur trois ans pour l'indication considérée et, le cas échéant, pour chacune de ses indications déjà prises en charge	

Lorsque le médicament n'est pas commercialisé en France, l'indemnité qui sera réclamée par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire au titre d'une autorisation d'accès précoce	
Le prix de vente aux établissements de santé lorsque la spécialité qui ne dispose pas d'un prix ou d'un tarif en application des articles L. 162-16-4, L. 162-16-5 ou L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale, est inscrite pour d'autres indications sur la liste L. 5123-2 du code de la santé publique sans faire l'objet d'un prix maximal de vente aux établissements de santé en application de l'article L. 162-16-4-3 du code de la sécurité sociale	

20. Autre(s) information(s)

Dans le cas où une demande d'autorisation serait sollicitée pour un nouveau conditionnement à l'occasion de l'obtention de l'AMM pour une indication préalablement autorisée en accès précoce pré-AMM, détailler le rationnel de la demande de mise à disposition de ce nouveau conditionnement dans ce chapitre.

En cas de soumission de nouvelles données sans sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce, les informations qui ne portent pas sur les critères d'éligibilité peuvent être décrites dans ce chapitre.

Par ailleurs, dans la même indication que celle de l'accès précoce, lister les médicaments faisant l'objet d'étude clinique de phase III (voire de phase II) ou disposant de résultats d'étude de phase III (voire de phase II) (notamment à partir d'une recherche réalisée sur le site [clinical trials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Préciser l'état d'avancement et en particulier concernant les inclusions et le calendrier. .

Préciser si une évaluation est en cours pour un autre médicament dans la même indication auprès d'autres agences de régulation (Europe ou hors Europe), après consultation des sites internet des agences.

Mentionner toute autre information que vous souhaitez porter à la connaissance de l'ANSM et/ou de la HAS.

21. Liste des références bibliographiques

Lister les références bibliographiques et fournir les publications correspondantes en annexe.

22. Liste des pièces à fournir et à déposer sur SESAME

→ Pour toute demande d'autorisation d'accès précoce :

- Lettre précisant le ou les motif(s) de la demande
- Si le déposant est un tiers : lettre signée du laboratoire confirmant le mandat du consultant / délégation de pouvoir

→ Selon le motif de la demande : demande initiale

Tronc commun pour les demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM :

- Dossier type complété par l'industriel à l'appui de la demande
- Projet de protocole d'utilisation thérapeutique et recueil de données (PUT-RD) prévu pour la période à venir, rédigé en français et selon le modèle disponible et intégrant le plan d'analyse des données,
- Bibliographie (liste des références citées et articles correspondants à ces références)
- Protocoles, résumés tabulés, rapports des études et leurs annexes (dont SAP)
- Engagement du laboratoire de mettre à disposition le médicament dans les 2 mois suivant l'octroi de l'autorisation d'accès précoce
- Engagement du laboratoire à financer le recueil de données dans les conditions mentionnées au IV de l'article L. 5121-12 (cf. [modèle type](#))
- Engagement du laboratoire de déclarer annuellement aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale les informations prévues à l'article R.163-32 du code de la sécurité sociale
- Copie de la désignation médicament orphelin et copie du résumé public de l'opinion initiale (pre AMM) ou de la maintenance (post AMM), le cas échéant
- Lorsque la demande porte sur un médicament autorisé dans un autre État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers, la copie de l'AMM et le RCP ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de sécurité ou les documents équivalents ;
- Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament intervenues dans un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers pour chacune des indications du médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce et un tableau récapitulatif pour chacune des indications autorisées du médicament
- Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans l'indication sollicitée, dans un autre État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers ainsi que, le cas échéant, une copie de toute autorisation ou avis scientifique relatif à une telle utilisation rendu par l'autorité compétente d'un État membre ou d'un pays tiers, ou par l'Agence européenne des médicaments
- Le cas échéant, les documents mentionnés aux articles R. 5121-21 et R. 5121-25 ou, à défaut, la brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20 et le dossier technique mentionné au 3° de l'article R. 1123-30

Pour une demande initiale d'autorisation d'accès précoce pré-AMM

- Copie de la demande d'AMM pour l'indication concernée ou, lorsqu'elle n'est pas encore déposée, l'engagement du laboratoire à en déposer une dans un délai de 2 ans suivant l'autorisation d'accès précoce, ainsi que la date à laquelle ce dépôt est envisagé
- En cas de rendez-vous pré-dépôt effectué, le relevé des échanges de la réunion
- Projets de résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice d'information des patients, d'étiquetage, d'annexe II (rédigés en français et selon la feuille de style (QRD template T10)
- Dernier rapport de synthèse élaboré pendant la période d'accès précoce précédente le cas échéant (y compris si ATUn avec PUT)
- Résumés des rapports de synthèse de l'accès compassionnel ou de l'ATUc ou le cas échéant, de l'ATUn
- Compte-rendu d'une ou de rencontre(s) précoce(s) (early dialogue) et/ou avis scientifique(s) pour l'indication concernée par la demande (Europe ou hors Europe), le cas échéant
- Renseignements sur le laboratoire :
 - le formulaire Kbis du demandeur,
 - l'autorisation d'ouverture de l'exploitant en France,
 - la confirmation que le laboratoire dispose bien un système de Pharmacovigilance en fournissant le résumé du PSMF (Pharmacovigilance System Master File)
- Renseignements sur la spécialité :
 - le flow chart de l'AP depuis la fabrication de substance active à la libération du produit fini
 - les autorisations d'ouverture et certificats GMP des différents sites (le libérateur final et le site de contrôle du produit fini doivent être des sites en Europe)
 - la déclaration de Personne qualifiée certifiant la conformité BPF (« qualified person's (QP) declaration concerning good manufacturing practice compliance of active substance manufacture ») signée par le libérateur de lot de produit fini
 - la conformité du dossier qualité à celui d'un Essai Clinique autorisé par l'ANSM ou de la demande d'AMM ou de l'AMM dans un autre pays. Le cas échéant, fournir un comparatif entre les dossiers qualité.

Pour une demande initiale d'autorisation d'accès précoce post-AMM

- Lettre d'engagement du dépôt d'une demande d'inscription au remboursement au plus tard dans le mois qui suit l'AMM dans le cas où le laboratoire n'a pas encore procédé à ce dépôt
- Ou Copie de la lettre de dépôt de la demande d'inscription sur les listes de remboursement dans le cas où le laboratoire a procédé à ce dépôt
- AMM en vigueur (décision de la CE et annexes I à IIIB, « blue box » notifiée par l'ANSM)
- EPAR si disponible

→ Selon le motif de la demande : renouvellement

- Dossier type complété par l'industriel à l'appui de la demande
- Tout élément nouveau disponible depuis l'octroi de l'AAP ou la dernière décision de la HAS
- Dernier rapport de synthèse élaboré pendant la période d'accès précoce précédente (y compris si ATUn avec PUT) et une analyse concise de l'ensemble des données cumulées

au cours des rapports périodiques de synthèse, si disponible selon la périodicité définie dans le PUT-RD

- Résumés des rapports de synthèse transmis par le titulaire de l'AAP, selon la périodicité définie dans le PUT-RD
- Proposition de modification du protocole d'utilisation thérapeutique et recueil de données (PUT-RD), du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice d'information des patients, d'étiquetage, d'annexe II (rédigés en français et selon la feuille de style (QRD template T10) le cas échéant. Deux versions word sont à prévoir, la première en mode correctif et la seconde sans mode correctif.
- Bibliographie (liste des références citées et articles correspondants à ces références)
- Protocoles, résumés tabulés, rapports des études et leurs annexes (dont SAP) en cas de nouvelles données
- PSUR ou PBRER

➔ **Selon le motif de la demande : modification d'une autorisation d'accès précoce**

- Dossier type complété par l'industriel à l'appui de la demande
- Tous les éléments documentant la modification ainsi que tous les éléments nouveaux depuis la dernière décision de la HAS (avis CHMP, dernier PSUR ou PBRER, décisions de refus ou de retrait d'AMM.....)
- Dernier rapport de synthèse élaboré pendant la période d'accès précoce précédente et une analyse concise de l'ensemble des rapports périodiques de synthèse si disponible et en fonction de la périodicité définie dans le PUT-RD
- Résumés des rapports de synthèse transmis par le titulaire de l'AAP aux personnes concernées, avec les dates de transmission si disponible et en fonction de la périodicité définie dans le PUT-RD
- Proposition de modifications du PUT-RD, RCP, notice, étiquetage le cas échéant. Deux versions word sont à prévoir, la première en mode correctif et la seconde sans mode correctif.

➔ **Selon le motif de la demande : obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce « pré-AMM »**

- Dossier type complété par l'industriel à l'appui de la demande
- AMM en vigueur (décision de la CE et annexes I à IIIB, « blue box » notifiée par l'ANSM)
- EPAR
- PSUR ou PBRER
- Lettre d'engagement du dépôt d'une demande d'inscription au remboursement au plus tard dans le mois qui suit l'AMM dans le cas où le laboratoire n'a pas encore procédé à ce dépôt
- Ou Copie de la lettre de dépôt de la demande d'inscription sur les listes de remboursement dans le cas où le laboratoire a procédé à ce dépôt

➔ **Selon le motif de la demande : retrait**

- Aucune pièce n'est à déposer dans SESAME

23. Annexes du dossier type à renseigner

Annexe A. Propositions par le laboratoire de modifications du RCP pour les accès précoces pré-AMM

Cette annexe est à compléter pour mettre en évidence toute proposition de modifications du RCP d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans le cadre d'une demande de modification et/ou de renouvellement.

Si possible, utiliser le code couleur suivant pour faire apparaître les modifications :

En mauve, les propositions d'ajouts

En bleu, les propositions de modifications

En gris, les propositions de suppression

RCP de l'autorisation d'accès précoce validé par l'ANSM en date du XX/XX/XX	Proposition de RCP modifié

Annexe B. Modifications de RCP pour les AAP post-AMM ou les AAP pré-AMM qui viennent d'obtenir l'AMM

Cette annexe est à compléter pour informer de toute évolution du RCP intervenue depuis la précédente autorisation. Elle ne concerne que les soumissions de dossiers portant sur des autorisations d'accès précoces post-AMM ou sur des accès précoces pré-AMM qui viennent d'obtenir l'AMM.

Compléter un tableau face / face comparant le RCP de l'AMM en vigueur à la dernière version soumise en faisant apparaître les modifications apportées, et joindre les rectificatifs.

Si possible, utiliser le code couleur suivant pour faire apparaître les modifications :

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

RCP de l'AMM ou RCP de l'accès précoce en date du XX/XX/XX	RCP de l'AMM en vigueur (en date du XX/XX/XX)

24. Modèle type d'engagement du laboratoire à financer le recueil de données

ENGAGEMENT DU LABORATOIRE A FINANCER LE RECUEIL DE DONNEES

Je soussigné(e), M. ou Mme

Représentant du [NOM du laboratoire], titulaire des droits d'exploitation pour le médicament [NOM du médicament], ou mandaté par [NOM du laboratoire], ayant déposé une demande d'autorisation d'accès précoce en date du [DATE] pour le médicament [NOM du médicament] dans l'indication / les indications [INDICATION(S)],

m'engage, conformément aux articles L. 5121-12, IV et R.5121-68, II, 13° du code de la santé publique, à ce que l'entreprise susvisée assure à sa charge, dans le cadre de son autorisation d'accès précoce, le recueil de l'ensemble des données qui seront prévues dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données.

Il est rappelé, à toutes fins utiles, que l'autorisation d'accès précoce est subordonnée au respect de ce protocole.

Fait à

le

Signature

précédée du nom et de la mention « représentant [NOM du laboratoire assurant l'exploitation du médicament faisant l'objet de l'autorisation d'accès précoce] »

25. Modèle type de RCP/notice/étiquetage

Cf. Propositions d'annexes AMM / enregistrements (RCP, notice, étiquetage) sur le site de l'ANSM

26. Glossaire

AAP	Autorisation d'accès précoce
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	Accès Précoce
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CIP	Code Identifiant de Présentation
DCI	Dénomination Commune Internationale
HAS	Haute Autorité de Santé
IMPD	<i>Investigational Medicinal Product Dossier</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
PBRER	<i>Periodic benefit-risk evaluation report</i>
PGR	Plan de Gestion des Risques
PSUR	Rapport Périodique Actualisé de Sécurité
PUT-RD	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données
UCD	Unité Commune de Dispensation

Annexe 4 Modèle de protocole d'utilisation thérapeutique – recueil de données (PUT-RD)⁽⁵³⁾

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

Accès précoce – Nom du médicament

La proposition de PUT-RD soumise par le laboratoire doit être rédigée en français selon ce modèle et transmise en pièce jointe lors de la soumission de la demande d'accès précoce sur la plateforme SÉSAME. L'ensemble des éléments proposés sont susceptibles d'être modifiés par la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le cas échéant. Le PUT-RD final sera annexé à la décision de la HAS. Se référer au [guide de dépôt](#) pour plus d'information sur les recommandations de la HAS et de l'ANSM sur ce document.

Cette proposition de PUT-RD est susceptible d'être adressée aux associations de patients et autres parties prenantes en vue de recueillir leur contribution pendant l'instruction conformément à l'article R. 5121-69-1.

La demande	
Spécialité	Renseigner le nom de spécialité si déjà déterminé
DCI	Si la DCI n'est pas disponible, renseigner la dénomination provisoire du médicament
Indication	Indication simplifiée revendiquée
Date d'octroi	XX/XX/XXXX
Date de mise à disposition du médicament dans le cadre de l'accès précoce	XX/XX/XXXX
Périodicité des rapports de synthèse	À compléter par la HAS
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	Renseigner adresse mail générique + tél
CRPV en charge du suivi de l'accès précoce, le cas échéant	À compléter par la HAS
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	Renseigner adresse mail générique + tél

Dernière date de mise à jour : XX/XX/XXXX

Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en accès précoce : [Insérer lien vers RCP/notice](#)

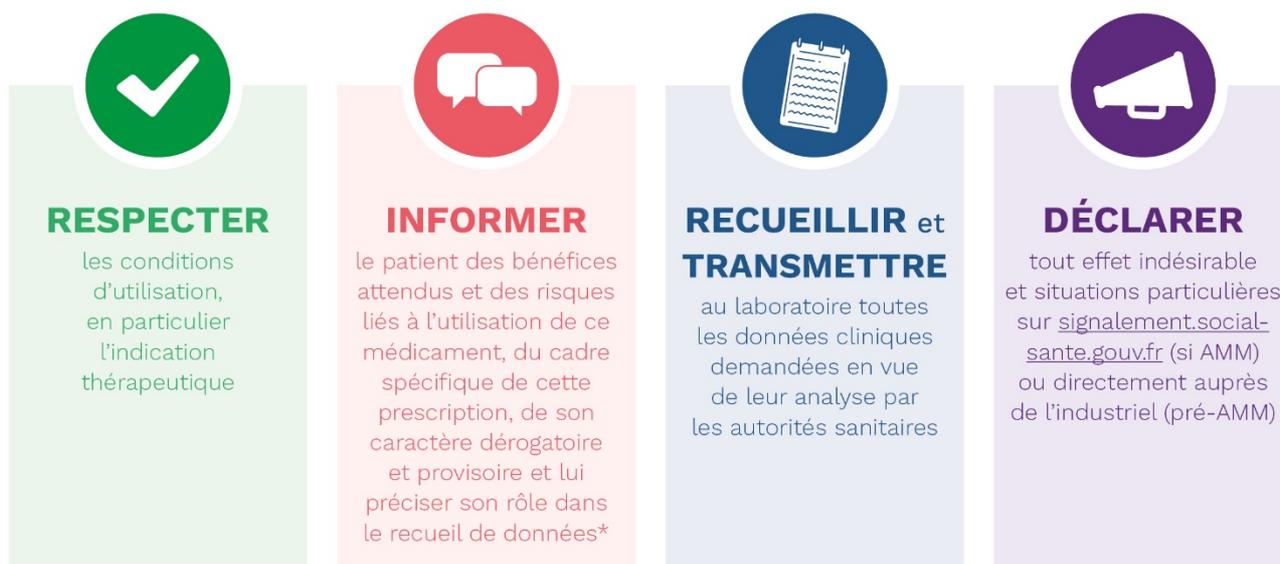
Sommaire

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur	3
Le médicament	5
Calendrier des visites	6
Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients	7
Annexes	9
Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données	9
Annexe 2. Rôle des différents acteurs	22
Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en accès précoce : Nom du médicament	26
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	43

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament au potentiel innovant disponible au titre d'une autorisation d'accès précoce et d'une prise en charge dérogatoire par l'Assurance maladie.

Cette autorisation vous engage à :



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques.

* Une autorisation d'accès précoce est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue en fonction des nouvelles données disponibles. La poursuite du traitement est toutefois possible pour les patients en cours de traitement.

Le XX/XX/XXXX, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce, Insérer cette phrase pour un accès précoce pré AMM uniquement pour le médicament Nom du médicament dans l'indication : Insérer l'indication revendiquée. Choisissez une phrase.

Cette décision est susceptible d'évoluer (maintien, modification ou retrait) en fonction des nouvelles données. En cas de retrait ou de suspension, un dispositif de continuité de prise en charge des patients en cours de traitement est prévu.

Ce dispositif remplace l'ancien système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte et de prise en charge temporaire post-AMM (PECT). Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès précoce, veuillez consulter [le site internet de la HAS](#).

L'accès précoce est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise soit avant la délivrance d'une AMM, soit dans l'attente de sa prise en

charge par l'Assurance maladie au titre de son AMM, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont fortement présumées au vu des résultats des essais thérapeutiques ;
- le médicament est présumé innovant ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

Cette autorisation d'accès précoce est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin vous trouverez dans ce document :
 - une description du médicament ainsi que des conditions d'utilisation et de prescription complétée par le RCP du médicament : Insérer le lien vers le RCP;
 - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe III](#)) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières Choisissez un élément.
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien de l'autorisation d'accès précoce susvisée. L'analyse de ces données permettra également, à termes, de contribuer à l'évaluation de ce médicament par la commission de la transparence en vue de sa prise en charge pérenne par l'Assurance maladie. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires. **Une convention entre le titulaire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données**¹.

¹ Conformément au II de l'article R5121-70 du Code de la Santé Publique

Le médicament

Cette section doit être pré-remplie par le laboratoire. L'ensemble des éléments proposés sont toutefois susceptibles d'être modifiés par la HAS et l'ANSM le cas échéant. Dans le cas d'un accès précoce post-AMM, ces sections doivent être extraites de l'AMM du médicament.

Cette section résume les principales caractéristiques du médicament et ses conditions d'utilisation. Outre ces informations, avant que soit prescrit ou dispensé un médicament dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce, il est impératif de se référer au RCP disponible sur [Chosissez un élément.](#) pour l'utilisation du/des médicament(s) : [Insérer lien vers le RCP](#)

Spécialité(s) concernée(s)

Indiquer la ou les forme(s) pharmaceutique(s) complète(s). Si la DCI n'est pas encore établie, indiquer le nom de code

Caractéristiques du médicament

Proposer une description synthétique de la classe thérapeutique, du mode d'action, des objectifs de traitement (symptomatique, curatif, palliatif...) et des potentielles nouveautés apportées par ce médicament. Une référence aux essais cliniques en cours ou finalisés peut être apportée. Cette description doit être similaire au premier paragraphe de la section 5.1 du RCP.

Indication

Rappeler l'indication complète revendiquée.

Posologie

Indiquer la dose, la voie d'administration, la durée de traitement si définie et la fréquence d'administration .

Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter à [l'annexe II](#) pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

Mentionner les éventuelles conditions de prescription et de délivrance particulières.

Calendrier des visites

⋮ Ce calendrier type est à adapter au médicament en accès précoce. Le laboratoire doit en particulier proposer un calendrier des visites de suivi (insérer des colonnes au besoin).

	Demande d'accès au traitement	Première administration	Suivi du traitement et/ou arrêt
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X		
Collecte de données sur les caractéristiques des patients			
Déclaration de conformité médicale aux critères d'éligibilité	X	X	
Bilan biologique (si applicable)	X	X	X
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X		
Test de grossesse (si applicable)	X		X
Collecte de données sur les conditions d'utilisation			
Posologie et traitements associés	X	X	X
Interruption de traitement			X
Collecte de données d'efficacité (à adapter selon le médicament)			
Données de survie			X
Critère d'efficacité (<i>à préciser</i>)	X		X
Auto-questionnaire de qualité de vie (<i>à préciser</i>)	X	X	X
Collecte de données de tolérance/situations particulières			
Suivi des effets indésirables/situation particulières		X	X

Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients

Deux versions du schéma sont proposées (avec ou sans recueil de qualité de vie). Conserver la version correspondant à la proposition de PUT-RD





Annexes

Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

Pour faciliter la collecte et l'interprétation des données, il est recommandé de limiter les champs de texte libre et de favoriser le remplissage des fiches sous forme de choix multiples ou de menu déroulant.

Il est également préconisé de privilégier le recours aux plateformes électroniques pour faciliter la saisie de données, s'assurer de la traçabilité et éviter les données manquantes. Dans la mesure du possible, en cas d'utilisation d'une plateforme électronique, les fiches proposées devront refléter l'interface informatique visible par les prescripteurs et pharmaciens.

Pour plus d'information sur les recommandations de la HAS et de l'ANSM en matière de collecte de données, se reporter au [guide de dépôt](#). Il est rappelé que pour les autorisations d'accès précoces obtenues après l'AMM, la collecte de données, si nécessaire et pertinente, pourra être simplifiée. En effet, dans ce cas, le PUT-RD est constitué, pour le périmètre de l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce, du résumé des caractéristiques du produit obtenu au titre de son AMM et, le cas échéant, sur demande de la HAS, des éléments mentionnés au 3° du B de l'article R. 5121-70 du code de la santé publique.

- [Fiche de demande d'accès au traitement](#)
- Fiches de suivi de traitement : [première administration](#) et [visites suivantes](#)
- [Fiche d'arrêt de traitement](#)
- Formulaire de [déclaration d'effet indésirable](#) et/ou de [signalement de situations particulières](#)
- [Questionnaire de qualité de vie](#)

Préciser dans cet encadré le mode de collecte de données (web-plateforme, format papier, hybride...). Pour plus d'informations sur les recommandations pour la collecte de données, se référer au guide pratique pour le dépôt d'une demande d'accès précoce.

Fiche de demande d'accès au traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Date de la demande : ___ / ___ / ___

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

Date de naissance* : ___ / ___ (MM/AAAA) Poids (kg) : | _ | _ | _ | Taille (cm) : | _ | _ | _ |

*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids et la taille exacts (décimale) si pertinents.

Sexe : M F

L'accès précoce ne remplace pas l'essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n'est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France. Pour plus d'information consulter <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ou <https://clinicaltrials.gov/>.

Possibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans l'indication qui fait l'objet de l'accès précoce ? Oui Non

Si oui, orientez le patient vers l'essai clinique.

Si non, précisez les motifs de non-éligibilité à l'essai clinique : _____

Maladie

Diagnostic et état du patient

Proposer des phrases types résumant le stade, l'histologie, le diagnostic complet en lien avec l'indication de l'accès précoce et le contexte clinique.

Traitements antérieurs

Proposer des phrases types résumant les traitements antérieurs (nombre et type de ligne antérieure exigés pour être éligible à l'accès précoce).

Comorbidités

Préciser les comorbidités significatives du patient.

Biologie (optionnel)

Proposer des phrases types pour rapporter les résultats des examens biologiques indispensables à l'éligibilité à l'accès précoce ou pour le suivi des patients. Cette section peut être supprimée si non pertinente.

Traitement par Nom du médicament

Posologie et durée envisagée

Proposer des phrases types résumant la posologie envisagée avec la dose, la voie d'administration, la durée de traitement (si pertinent) et la fréquence d'administration. Si des écarts sont effectués par rapport à la posologie recommandée, demander des justifications au prescripteur.

Traitements concomitants et/ou soins de support

Proposer des phrases types résumant les traitements concomitants (y compris les soins de support) indispensables à l'éligibilité à l'accès précoce si pertinent. Préciser également tous les traitements associés et/ou soins de support qui pourraient impacter le médicament disposant d'une autorisation d'accès précoce : même indication, même cible thérapeutique, activité synergique, interaction médicamenteuse...

Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer au RCP du médicament : [insérer lien vers RCP](#).

Engagement du prescripteur

Critères d'éligibilité

Pour être éligible à l'accès précoce, le patient doit remplir l'ensemble des critères suivants :

Proposer une liste de critères d'éligibilité.

Critères de non-éligibilité

Le patient est non éligible à l'accès précoce s'il remplit l'un des critères ci-dessous :

Proposer une liste de critères de non-éligibilité

Je certifie que le patient remplit les critères d'éligibilité ci-dessus :

Oui Non

Phrase à conserver pour les accès précoces pré-AMM uniquement

Si, au regard de ces critères, le patient n'est pas éligible à l'accès précoce, le prescripteur peut, par l'intermédiaire du pharmacien de l'établissement de santé, faire d'emblée une demande d'autorisation d'accès compassionnel auprès de l'ANSM en justifiant la demande.

J'ai remis les documents d'information au patient (disponibles en [annexe III](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles : Oui Non

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	
Hôpital :	Hôpital :
<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
Numéro FINESS : _____	Numéro FINESS : _____
Tél : Numéro de téléphone.	Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com	E-mail : xxx@domaine.com
Date : __/__/____	Date : __/__/____
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

Insérer la mention d'information RGPD précisant notamment la finalité de ce traitement et les modalités d'exercice des droits des médecins prescripteur et pharmaciens.

Encadré réservé au laboratoire (si absence de plateforme électronique) :

Demande acceptée Numéro patient d'accès précoce : _____

Demande refusée Motif du refus : _____

Date : __/__/____

Fiche d'initiation de traitement

(Première administration)
À remplir par le prescripteur / pharmacien

Date de la visite : __/__/____

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

N° patient d'accès précoce (si attribution numéro, code alphanumérique ou code alphabétique par le laboratoire) : | _ | _ | _ |

Maladie et biologie

Des modifications majeures sont-elles survenues depuis la demande d'accès précoce ?

Oui Non

Si oui, précisez lesquelles :

Proposer des phrases types résumant les modifications majeures de la maladie et/ou des bilans biologiques depuis la demande d'accès précoce susceptibles d'impacter les critères d'éligibilité ou de non-éligibilité à l'AP.

Engagement du prescripteur

Je confirme que le patient remplit toujours les critères d'éligibilité à l'accès précoce : Oui Non

Si le patient ne remplit plus les critères d'éligibilité de l'accès précoce, le prescripteur ne peut initier le traitement de son patient dans le cadre de l'accès précoce Phrase à sélectionner uniquement pour les accès précoce pré-AMM..

Conditions d'utilisation

Date de 1^{ère} administration : __/__/____

Posologie et durée prescrite du traitement

À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement.

Si des écarts par rapport à la posologie recommandées sont effectuées, merci de les justifier.

Préciser la posologie complète envisagée avec dose, la voie d'administration, la durée de traitement (si pertinent) et la fréquence d'administration.

Traitements concomitants

À compléter si différent de la fiche de demande de traitement.

À compléter si des traitements et/ou soins de support sont indispensables pour l'éligibilité à l'accès précoce. Préciser également tous les traitements associés et/ou soins de support qui peuvent

impacter le médicament disposant d'une autorisation d'accès précoce : même indication, même cible thérapeutique, activité synergique, interaction médicamenteuse, autres raisons.

Évaluation de l'effet du traitement par Nom du médicament

Variable d'efficacité 1 (à préciser)

Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du ou des critères d'efficacité (si une évaluation à baseline est pertinente).

Variable d'efficacité 2 (à préciser)

Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du ou des critères d'efficacité (si une évaluation à baseline est pertinente).

Qualité de vie (questionnaire à préciser)

| À compléter par le patient par auto-questionnaire en annexe I.

Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du questionnaire de qualité de vie (si une évaluation à baseline est pertinente).

Effet(s) indésirable(s)/ Situation(s) particulière(s)

Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) immédiat(s) ou une situation particulière à déclarer ?

Oui Non

| **Si oui**, procéder à leur déclaration Phrase à sélectionner.

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital :
Hôpital :	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	Numéro FINESS : _____
Numéro FINESS : _____	Tél : Numéro de téléphone.
Tél : Numéro de téléphone.	E-mail : xxx@domaine.com
E-mail : xxx@domaine.com	Date : __/__/____
Date : __/__/____	Cachet et signature du pharmacien :
Cachet et signature du médecin :	

Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Pour rappel, la collecte des données continue après l'arrêt de traitement jusqu'à la fin de l'accès précoce

Date de la visite : __ / __ / __ __

Visite de suivi n° à compléter

Proposer une périodicité des fiches en fonction du calendrier des visites (exemples :
M1 M2 ... S1)

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |
N° patient d'accès précoce (si attribution numéro, code alphanumérique ou code alphabétique par le laboratoire) : | _ | _ | _ |

Conditions d'utilisation

Date de l'administration : __ / __ / __ __

Posologie et durée prescrite

À ne compléter que si différent de la fiche d'initiation de traitement.

Proposer des phrases types résumant la posologie envisagée avec dose, la voie d'administration, la durée de traitement (si pertinent) et la fréquence d'administration.

Traitements concomitants et/ou soins de support

À ne compléter que si différent de la fiche d'initiation de traitement.

Proposer des phrases types résumant les traitements concomitants (y compris les soins de support) indispensables à l'éligibilité à l'accès précoce si pertinent. Préciser également tous les traitements associés et/ou soins de support qui peuvent impacter le médicament disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce : même indication, même cible thérapeutique, activité synergique, interaction médicamenteuse...

Interruption/arrêt temporaire de traitement ou modification de posologie Oui Non

Si oui, préciser les raisons :

Proposition de phrases types pour rapporter les motifs et dates des éventuelles interruptions de traitement ou modifications de posologie.

Si un arrêt définitif du traitement a eu lieu, faire un renvoi vers la fiche d'arrêt de traitement

Faire un renvoi à la fiche de déclaration des effets indésirables.

Évaluation de l'effet du traitement par Nom du médicament

Variable d'efficacité 1 (à préciser)

Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du ou des critères d'efficacité.

Variable d'efficacité 2 (à préciser)

Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du ou des critères d'efficacité.

Qualité de vie (questionnaire à préciser)

| À compléter par le patient par auto-questionnaire en [annexe I](#).

Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du questionnaire de qualité de vie..

Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ? Oui Non

| **Si oui**, procéder à leur déclaration Phrase à sélectionner.

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital :
Hôpital :	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	N° FINESS : _____
N° FINESS : _____	Tél : Numéro de téléphone.
Tél : Numéro de téléphone.	E-mail : xxx@domaine.com
E-mail : xxx@domaine.com	Date : __/__/____
Date : __/__/____	Cachet et signature du pharmacien :
Cachet et signature du médecin :	

Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Date de l'arrêt définitif de traitement : ___ / ___ / ___

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |
N° patient d'accès précoce (si attribution numéro, code alphanumérique ou code alphabétique par le laboratoire) : | _ | _ | _ |

Posologie à l'arrêt du traitement : _____

Raisons de l'arrêt du traitement

- Fin de traitement (définie dans le RCP)
- Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement
| Procéder à sa déclaration Phrase à sélectionner.
- Progression de la maladie
- Effet thérapeutique non satisfaisant
- Décès
 - ➔ Date du décès : ___ / ___ / ___
 - ➔ Raison du décès : Décès lié à un effet indésirable
| Procéder à sa déclaration Phrase à sélectionner.
 Décès lié à la progression de la maladie
 Autre raison :

- Souhait du patient d'interrompre le traitement
- Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : ___ / ___ / ___
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité, préciser :

- Autre, préciser : _____

Médecin prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital :

 CHU CHG CLCC centre privé

N° FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : __/__/____

Cachet et signature du médecin :

Pharmacien

Nom/Prénom : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : _____

 CHU CHG CLCC centre privé

N° FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : __/__/____

Cachet et signature du pharmacien :

Questionnaire qualité de vie

À compléter par le patient

Questionnaire à proposer par le laboratoire et susceptible d'être modifié par la HAS. Pour faciliter la collecte et l'interprétation des données, il est recommandé de limiter les champs de texte libre et de favoriser le remplissage des fiches sous forme de choix multiples ou de menu déroulant.

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

Fiche de déclaration des effets indésirables

Proposer une fiche de déclaration d'effets indésirables uniquement si le médicament ne dispose pas d'une AMM. Pour rappel, pour les médicaments avec une AMM, les déclarations d'effets indésirables devront se faire auprès du CRPV dont le patient dépend sur le plan géographique via le système national de déclaration : www.signalement-sante.gouv.fr

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

Fiche de signalement de situations particulières

Proposer une fiche de signalement de situations particulières uniquement si le médicament ne dispose pas d'une AMM. Pour rappel, pour les médicaments avec une AMM, les signalements d'effets indésirables devront se faire auprès du CRPV dont le patient dépend sur le plan géographique via le système national de déclaration : www.signalement-sante.gouv.fr

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

Annexe 2. Rôle des différents acteurs

1. Rôle des professionnels de santé

1.1. Le prescripteur

L'accès précoce implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit notamment les indications, les contre-indications, les conditions de prescription et de dispensation, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-RD.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du RCP et du présent PUT-RD ;
- vérifie l'éligibilité de son patient au médicament disposant d'une autorisation d'accès précoce ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en [annexe III](#), le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
 - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et du bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament ;
 - du caractère précoce et dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce ;
 - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
 - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Lorsque l'autorisation d'accès précoce est délivrée dans une indication pour laquelle le médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), le prescripteur précise que la prescription ne s'effectue pas dans le cadre d'une AMM mais d'une autorisation d'accès précoce. Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- complète la demande d'accès au traitement, en informe la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné qui la complète à son tour et la transmet au laboratoire exploitant l'autorisation d'accès précoce.

Après réception de l'avis favorable d'accès au traitement du laboratoire, le prescripteur informe le médecin traitant du patient.

Le prescripteur indique sur l'ordonnance l'une ou l'autre des mentions suivantes :

- « prescription hors autorisation de mise sur le marché au titre d'une autorisation d'accès précoce » (pour les accès précoces pré-AMM) ;
ou
- « prescription au titre d'une autorisation d'accès précoce » (pour les accès précoces post-AMM).

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-RD. Il transmet à l'entreprise qui assure l'exploitation du médicament les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical.

Lors de l'initiation du traitement, le prescripteur remplit la fiche d'initiation de traitement (J0 première administration) et planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-RD) au cours desquelles il devra également :

- remplir la fiche de suivi correspondante,
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe IV](#),
- remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.

Chaque fiche est envoyée systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire.

1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments sous accès précoce.

Le pharmacien :

- complète la demande d'accès au traitement ainsi que les fiches préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant l'autorisation d'accès précoce ;
- commande le médicament auprès du laboratoire ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin ;
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés.

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-RD.

2. Rôle du patient

Tout patient :

- prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe III](#)) ;
- remplit les questionnaires de qualité de vie, si applicable ;
- informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail : www.signalement-sante.gouv.fr.

3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches de demandes d'accès au traitement, d'initiation et de suivi, et intègre les données dans sa base de suivi de l'accès précoce ;
- vérifie que les patients répondent aux critères d'éligibilité de l'accès précoce (notamment en ce qui concerne les indications thérapeutiques et contre-indications) ;
- adresse, au prescripteur et à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné, l'avis favorable d'accès au traitement ou l'avis défavorable ;
- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-RD, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1^{er} page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à la HAS et à l'ANSM et au CRPV en charge du suivi de l'accès précoce, puis transmet le résumé de ce rapport, publié par la HAS et l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance toute effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en accès précoce (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
- finance le recueil des données dans le cadre de l'accès précoce, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse exhaustive des données ;
- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre de l'accès précoce ;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- assure la continuité des traitements initiés dans le cadre de l'accès précoce dans les conditions visées à l'article L. 162-16-5-4 du Code de la Sécurité sociale.

4. Rôle des agences de santé (ANSM et HAS)

La HAS prend la décision d'autorisation d'accès précoce.

Lorsque le médicament, dans l'indication considérée, ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché, cette décision est rendue après avis conforme de l'ANSM attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée par l'accès précoce. L'avis conforme de l'ANSM, auxquels sont joints les RCP, notice et étiquetage, est annexé à la décision de la HAS.

Le PUT-RD, élaboré le cas échéant avec l'ANSM sur proposition du laboratoire, est annexé à la décision de la HAS.

La HAS et l'ANSM diffusent sur leurs sites internet leurs décisions et avis, le RCP, la notice, l'étiquetage et le PUT-RD ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

À la suite de la délivrance de l'autorisation d'accès précoce :

- la HAS et l'ANSM le cas échéant prennent connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi de l'accès précoce et prennent toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- elles évaluent en collaboration avec le CRPV en charge du suivi les rapports périodiques de synthèse et publient le résumé de ces rapports établis par le laboratoire ;
- l'ANSM informe sans délai le laboratoire et le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause l'accès précoce ;
- la HAS peut être amenée à modifier le PUT-RD ou retirer/suspendre la décision d'accès précoce selon les données disponibles ;
- en cas d'urgence, l'ANSM peut également suspendre temporairement la décision d'accès précoce pré-AMM pour des motifs de santé publique.

5. Rôle du CRPV en charge du suivi de l'accès précoce

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1^{er} page assure le suivi de pharmacovigilance de l'accès précoce au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en accès précoce : Nom du médicament

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'accès précoce [avant autorisation de mise sur le marché](#) et [après autorisation de mise sur le marché](#) ;
- une [note d'information sur le traitement des données personnelles](#).

⋮ Ne conserver que le document d'information correspondant au type d'accès précoce.

Accès précoce à un médicament avant autorisation de mise sur le marché

Votre médecin vous a proposé un traitement par Nom du médicament du laboratoire pharmaceutique Indiquer le nom exact du laboratoire dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce à un médicament.

Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.

Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès précoce à un médicament avant autorisation de mise sur le marché ?

Des premières recherches jusqu'à la commercialisation, tout nouveau médicament doit franchir plusieurs étapes durant lesquelles il est évalué, dans une indication² donnée, pour savoir s'il est sûr et s'il apporte un réel bénéfice aux personnes malades.

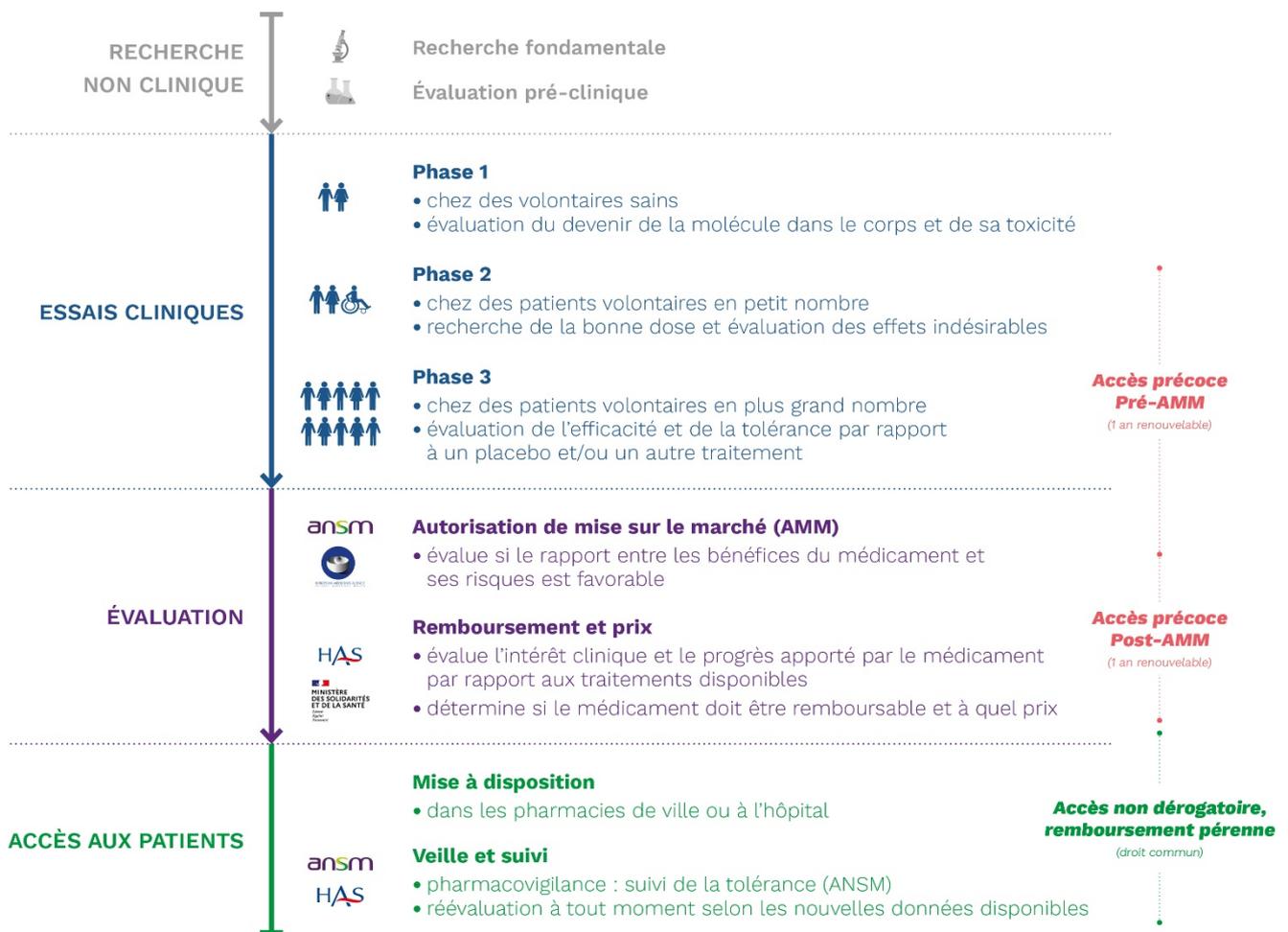
Ce parcours, depuis le début de la recherche fondamentale jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché et la décision de remboursement et de prix, prend plusieurs années (voir schéma ci-dessous).

Une autorisation d'accès précoce permet à des personnes qui en ont un besoin urgent de prendre un médicament sans attendre qu'il ait franchi les dernières étapes.

C'est une solution pour qu'une personne qui a une maladie grave, rare ou invalidante reçoive rapidement un médicament lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement approprié pour elle et que son état de santé ne permet pas d'attendre.

Les médicaments prescrits en accès précoce sont présumés innovants, ils sont susceptibles d'apporter un changement positif important aux personnes qui le prennent. Il s'agit par exemple du premier médicament disponible pour soigner cette maladie ou d'une nouvelle façon de prendre un traitement (par exemple des comprimés plutôt qu'une perfusion).

² Une « indication » est la maladie ou les symptômes que le médicament est capable de traiter.



Cette prescription en accès précoce est dite *dérogatoire*, ce qui veut dire que c'est une autorisation exceptionnelle accordée en dehors des règles habituelles qui s'appliquent aux médicaments en général.

L'accès précoce va de pair avec le recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation. Ces données sont recueillies par le laboratoire pharmaceutique auprès des médecins qui prescrivent le médicament, des pharmaciens qui le dispensent et des patients qui le prennent. Elles sont transmises de manière anonyme aux autorités de santé pour évaluer le médicament pendant l'accès précoce en vue de son autorisation de mise sur le marché et de son remboursement.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part. Pour connaître les conditions de prise en charge d'éventuels autres frais, comme les déplacements et les hébergements, renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

Le médicament que l'on vous propose est-il sûr ? Est-ce que vous courez des risques en le prenant ?

Même si ce traitement n'a pas encore été totalement évalué et que l'étape des essais cliniques est encore en cours, les premiers résultats des recherches³ ont conduit à estimer que l'efficacité et la sécurité de ce médicament étaient fortement présumées dans l'indication considérée.

Un médicament est efficace quand il a des effets bénéfiques pour les personnes qui le prennent.

Un médicament est sûr lorsqu'il est bien toléré et n'a pas d'effets indésirables trop importants. Les effets indésirables sont les conséquences inattendues et désagréables du traitement (douleurs, nausées, diarrhée, etc.).

Ainsi, il est très probable que les effets indésirables de ce médicament ne soient pas trop importants par rapport au bénéfice attendu.

Cependant, dans le cas d'un médicament disposant d'une autorisation d'accès précoce, on ne sait pas encore tout sur les effets indésirables et l'efficacité du médicament dans l'indication considérée. Par conséquent, les risques pris par le patient sont plus grands pour ce médicament que pour les médicaments déjà commercialisés.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices et effets attendus de ce médicament dans votre situation, sur ses avantages, mais aussi sur les risques, les incertitudes ou les inconvénients (effets secondaires, contraintes de prise, etc.).

Vous pouvez aussi, en complément de ces informations, prendre connaissance de la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une ou sur le site internet de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) - <https://ansm.sante.fr>

Vous pouvez noter ici ce qui est important pour vous (les questions que vous voulez poser à votre médecin, ce que vous ne voulez pas oublier de lui dire, etc.).

Voici les questions que certaines personnes ont posées à leur médecin :

- Que signifie être obligé de recueillir des données ? (voir plus loin, paragraphe « A quoi cela vous engage-t-il ») ;
- Existe-t-il d'autres traitements disponibles pour moi ?
- Quelle différence avec un essai clinique ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

³ Il s'agit de recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales auxquelles il a été procédé en vue de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Après avoir échangé avec votre médecin, c'est à vous de décider. Vous pouvez prendre le temps de réfléchir et faire appel si besoin à la personne de confiance que vous avez désignée. À tout moment, vous avez le droit de changer d'avis et de demander à ne plus prendre ce médicament. Il faut alors en informer votre médecin le plus tôt possible.

L'équipe qui vous suit doit vous apporter la même qualité de soins, quelle que soit votre décision. Vous ne serez pas pénalisé.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

La présentation d'un médicament et son utilisation varient d'un médicament à l'autre : en perfusion, en gélules ou comprimés à avaler, en injection, en inhalations, etc. Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une ou sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - <https://ansm.sante.fr>.

L'utilisation de ce médicament est très encadrée, très précise. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les préconisations qui vous ont été données pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance des repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez le trouver. Les médicaments en accès précoce ne sont pas disponibles dans les pharmacies de ville, mais seulement dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

Mettre ici les caractéristiques du médicament, son conditionnement, les précautions d'emploi, etc.

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il y a peu de recul sur le médicament qui vous est proposé, son utilisation précoce est observée avec attention pour mieux l'évaluer et le connaître. Cette surveillance est décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) disponible sur le site internet de la Haute Autorité de santé (HAS), de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et du ministère chargé de la Santé (voir les adresses des sites dans la partie « Pour en savoir plus »).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque visite avec votre médecin et entre les visites.

À chaque consultation

- ➔ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé et vos habitudes de vie. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès précoce à un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

Chez vous, entre les consultations

- ➔ Vous devrez remplir un questionnaire, en ligne ou sous format papier, qui porte sur votre qualité de vie avec le médicament : vos impressions sur le traitement, comment vous vous sentez, ce que le traitement vous apporte comme changement, etc. La forme du questionnaire, le rythme et les conseils pratiques pour le remplir vous seront transmis par l'équipe de soins.

Préciser les modalités de recueil des données de qualité de vie par le patient le cas échéant.

Par ailleurs, il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

En pratique

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en accès précoce, directement via le système national de déclaration - site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En partageant votre expérience de ce traitement, vous allez faire avancer les connaissances sur ce médicament, ce qui sera très utile dans la perspective de sa commercialisation éventuelle.

Lorsque l'on vous prescrit un médicament dans le cadre d'un accès précoce, vous n'entrez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

Combien de temps dure une autorisation d'accès précoce à un médicament ?

Une autorisation d'accès précoce est toujours temporaire, dans l'attente que le médicament puisse être commercialisé et remboursé.

L'autorisation d'accès précoce à un médicament avant son autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée d'un an, renouvelable tous les ans jusqu'à sa prise en charge financière pérenne par l'Assurance maladie.

Elle peut être retirée ou suspendue dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, à la demande du laboratoire pharmaceutique ou des autorités de santé (pour plus d'informations sur ces retraits ou suspensions, reportez-vous au [guide intitulé « Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires » disponible sur le site de la Haute Autorité de santé](#)).

Que se passe-t-il si l'autorisation est suspendue ou retirée ?

Dans le cas où l'autorisation d'accès précoce de votre médicament serait retirée ou suspendue alors qu'il vous apporte des bénéfices, votre médecin pourra quand même continuer à vous le prescrire, si

vous le souhaitez, pendant un an maximum à compter de la date de l'arrêté du ministre des Solidarités et de la Santé qui acte la fin de sa prise en charge financière par l'Assurance maladie.

Toutefois, ceci n'est pas possible si de nouvelles informations montrent que le médicament n'est pas assez sûr.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'un accès précoce implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès précoce à un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

Pour en savoir plus

- ➔ Notice du médicament que vous allez prendre ([à consulter sur le site de l'ANSM](#))
- ➔ Décision de la HAS sur cette autorisation d'accès précoce ([disponible sur le site de la HAS](#))
- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données de votre médicament (en annexe de la décision de la HAS)
- ➔ [Informations générales sur les autorisations en accès précoce des médicaments](#)
- ➔ [Infographie sur le dispositif de l'accès précoce aux médicaments](#)

Des associations de patients impliquées dans la maladie qui vous concerne peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

L'industriel peut ici préciser des noms d'associations s'il en a connaissance.

Ce document a été élaboré par la Haute Autorité de santé et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec des membres d'associations de patients, membres de France Assos Santé, France Lymphome Espoir, le TRT5-CHV et Eurordis ; il a été relu par des associations de patients & d'usagers, des professionnels de santé et des entreprises du médicament concernées par l'accès précoce aux médicaments.

Accès précoce à un médicament après autorisation de mise sur le marché

Votre médecin vous a proposé un traitement par Nom du médicament du laboratoire pharmaceutique Indiquer le nom exact du laboratoire dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce à ce médicament.

Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.

Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès précoce à un médicament après autorisation de mise sur le marché ?

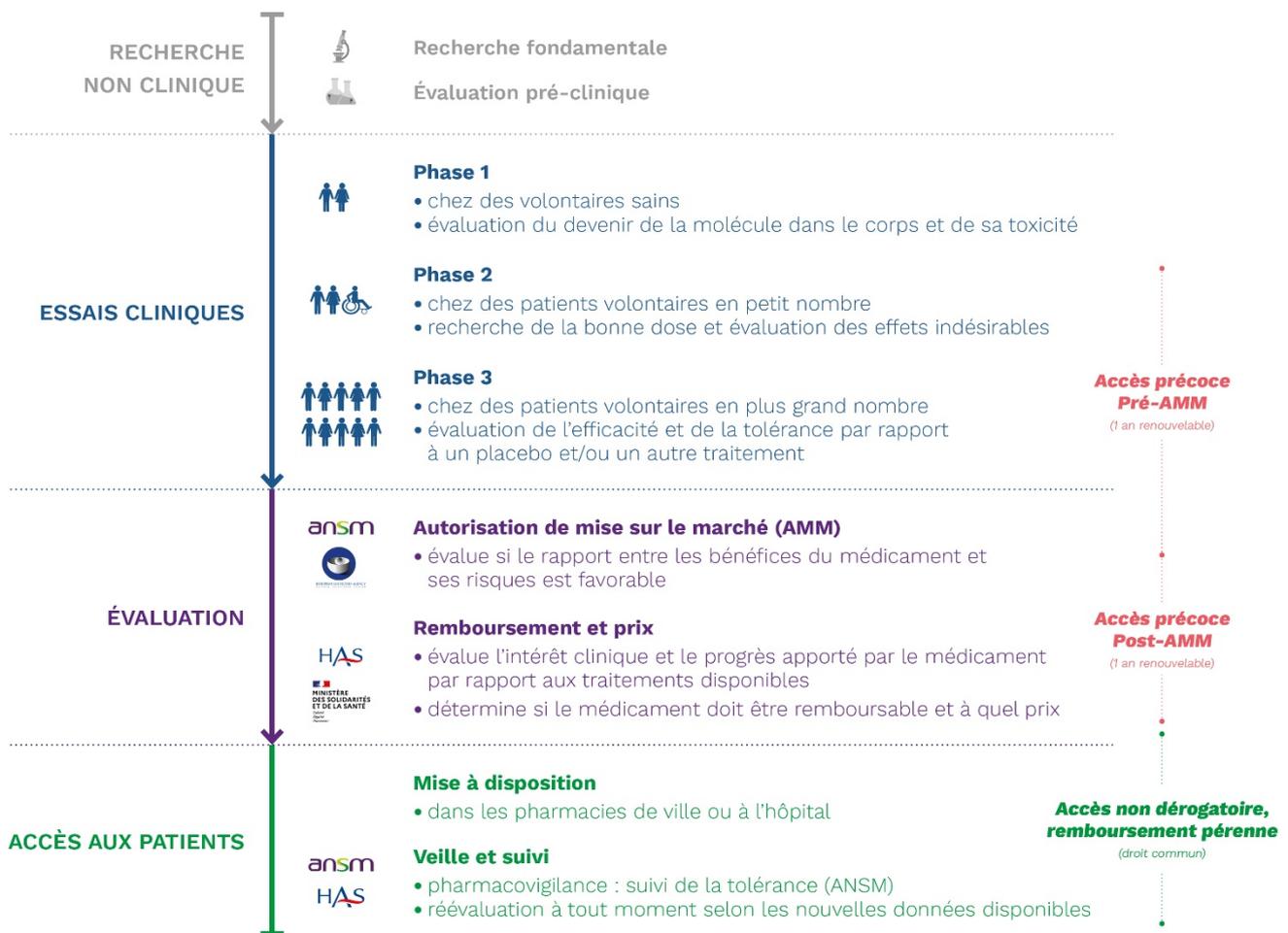
Des premières recherches jusqu'à la commercialisation, tout nouveau médicament doit franchir plusieurs étapes durant lesquelles il est évalué, dans une indication⁴ donnée, pour savoir s'il est sûr et s'il apporte un réel bénéfice aux personnes malades. Ce parcours, depuis le début de la recherche fondamentale jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché et la décision de remboursement et de prix, prend plusieurs années (voir schéma ci-dessous).

Une autorisation d'accès précoce permet à des personnes qui en ont un besoin urgent de prendre un médicament sans attendre qu'il ait franchi les dernières étapes.

C'est une solution pour qu'une personne qui a une maladie grave, rare ou invalidante reçoive rapidement un médicament lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement approprié pour elle et que son état de santé ne permet pas d'attendre.

Les médicaments prescrits en accès précoce sont présumés innovants, ils sont susceptibles d'apporter un changement positif important aux personnes qui le prennent. Il s'agit par exemple du premier médicament disponible pour soigner cette maladie ou d'une nouvelle façon de prendre un traitement (par exemple des comprimés plutôt qu'une perfusion).

⁴ Une « indication » est la maladie ou les symptômes que le médicament est capable de traiter.



Cette prescription en accès précoce est dite *dérogatoire*, ce qui veut dire que c'est une autorisation exceptionnelle accordée en dehors des règles habituelles qui s'appliquent aux médicaments en général.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part. Pour connaître les conditions de prise en charge d'éventuels autres frais, comme les déplacements et les hébergements, renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

Le médicament que l'on vous propose est-il sûr ? Est-ce que vous courez des risques en le prenant ?

Ce médicament a obtenu une « autorisation de mise sur le marché (AMM) », ce qui veut dire :

- que l'efficacité du médicament est démontrée dans l'indication considérée ;
- que sa fabrication est sûre ;
- le plus souvent, que ses effets bénéfiques pour la personne malade sont plus importants que ses conséquences désagréables. On dit qu'il a un rapport bénéfice/risque favorable (voir schéma).

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices et effets attendus de ce médicament dans votre situation, sur ses

avantages, mais aussi sur les risques, les incertitudes ou les inconvénients (effets secondaires, contraintes de prise, etc.).

Vous pouvez aussi, en complément de ces informations, prendre connaissance de la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une ou sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Vous pouvez noter ici ce qui est important pour vous : les questions que vous voulez poser à votre médecin, ce que vous ne voulez pas oublier de lui dire, etc..

Voici les questions que certaines personnes ont posées à leur médecin :

- Existe-t-il d'autres traitements disponibles pour moi ?
- Quelle différence avec un essai clinique ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

Après avoir échangé avec votre médecin, c'est à vous de décider. Vous pouvez prendre le temps de réfléchir et faire appel si besoin à la personne de confiance que vous avez désignée.

À tout moment, vous avez le droit de changer d'avis et de demander à ne plus prendre ce médicament. Il faut alors en informer votre médecin le plus tôt possible.

L'équipe qui vous suit doit vous apporter la même qualité de soins, quelle que soit votre décision. Vous ne serez pas pénalisé.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

La présentation d'un médicament et son utilisation varient d'un médicament à l'autre : en perfusion, des gélules à avaler, en inhalations, etc. Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament (consultable sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

L'utilisation de ce médicament est très encadrée, très précise. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important:

- de respecter les préconisations qui vous ont été données pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance des repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez le trouver. Les médicaments en accès précoce ne sont pas disponibles dans les pharmacies de ville, mais seulement dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

L'utilisation précoce de ce médicament reste observée avec attention pour mieux l'évaluer et le connaître. Cette surveillance est décrite en détails dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) disponible sur le [site internet de la HAS](#).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli à chaque visite avec votre médecin.

Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous prenez ce médicament et rassembler des données personnelles sur votre santé et vos habitudes de vie. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès précoce à un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

Dans certains cas, vous devrez remplir par vous-même un questionnaire, en ligne ou sous format papier, qui porte sur votre qualité de vie avec le médicament : vos impressions sur le traitement, comment vous vous sentez, ce que le traitement vous apporte comme changement, etc. Demandez à votre médecin si vous êtes concerné.

Par ailleurs, il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire des conséquences inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (maux de tête, nausées, diarrhée, etc.).

En pratique

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en accès précoce, directement via le système national de déclaration - site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En partageant votre expérience de ce traitement, vous allez faire avancer les connaissances sur ce médicament, ce qui sera très utile dans la perspective de sa commercialisation éventuelle.

Lorsque l'on vous prescrit un médicament dans le cadre d'un accès précoce, vous n'entrez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

Combien de temps dure une autorisation d'accès précoce à un médicament ?

Une autorisation d'accès précoce est toujours temporaire, dans l'attente que le médicament puisse être commercialisé et remboursé.

L'autorisation d'accès précoce à un médicament après son autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée d'un an, renouvelable tous les ans jusqu'à sa prise en charge financière pérenne par l'Assurance maladie.

Elle peut être retirée ou suspendue dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, à la demande du laboratoire pharmaceutique ou des autorités de santé (pour plus d'informations sur ces retraits ou suspensions, reportez-vous au [guide intitulé « Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires » disponible sur le site de la Haute Autorité de santé](#))

Que se passe-t-il si l'autorisation est suspendue ou retirée ?

Dans le cas où l'autorisation d'accès précoce de votre médicament serait retirée ou suspendue alors qu'il vous apporte des bénéfices, votre médecin pourra quand même continuer à vous le prescrire, si vous le souhaitez, pendant un an maximum à compter de la date de l'arrêté du ministre des Solidarités et de la Santé qui acte la fin de sa prise en charge financière par l'Assurance maladie.

Toutefois, ceci n'est pas possible si de nouvelles informations montrent que le médicament n'est pas assez sûr.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'un accès précoce implique la collecte de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès précoce à un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

Pour en savoir plus

- ➔ Notice du médicament que vous allez prendre : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- ➔ Décision de la HAS sur cette autorisation d'accès précoce ([disponible sur le site de la HAS](#))
- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données de votre médicament (en annexe de la décision de la HAS)
- ➔ [Informations générales sur les autorisations en accès précoce des médicaments](#)
- ➔ [Infographie sur le dispositif de l'accès précoce aux médicaments](#)

Des associations de patients impliquées dans la pathologie qui vous concerne peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

L'industriel peut ici préciser des noms d'associations s'il en a connaissance.

Ce document a été élaboré par la Haute Autorité de santé et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec des membres d'associations de patients, membres de France Assos Santé, France Lymphome Espoir, le TRT5-CHV et Eurordis ; il a été relu par des associations de patients & d'usagers, des professionnels de santé et des entreprises du médicament concernés par l'accès précoce aux médicaments.

Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

⋮ Ce document est une proposition de note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles à adapter au médicament.

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé. Ces données personnelles sont des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est de Indiquer le nom exact de votre laboratoire en tant que laboratoire titulaire de l'autorisation d'accès précoce.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir obtenir une autorisation d'accès précoce, un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques, être présumé innovant, etc ⁵. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre qualité de vie avec le traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

À terme, elles permettront aussi d'évaluer le médicament en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès précoce pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin prescripteur du médicament en accès précoce.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l'adresse suivante : À compléter si votre laboratoire dispose d'un portail de transparence

⁵ Pour en savoir plus sur ces critères, voir le [site de la HAS](#).

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](#)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès précoce aux médicaments.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

À conserver uniquement lorsqu'elles sont strictement nécessaires au regard du produit prescrit et de la pathologie en cause.

Sont également collectées :

- l'origine ethnique ;
- les données génétiques ;
- la vie sexuelle ;
- la consommation de tabac, d'alcool et de drogues.

Pour certains traitements, des données pourront être collectées auprès de vos proches (partenaire, ascendance, descendance, etc.), par exemple l'efficacité et la tolérance du traitement ou la qualité de vie de l'aidant.

Vous pourrez également être invité à compléter vous-même des questionnaires relatifs à votre qualité de vie.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de **Indiquer le nom exact de votre laboratoire** et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudomysées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe **[à préciser]** auquel appartient **[à préciser]**.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire **Indiquer le nom exact de votre laboratoire** à la HAS, aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale **insérer pour les accès précoces pré AMM uniquement** ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi de l'accès précoce.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données personnelles hors Union européenne.

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Détailler les mesures de protection

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique **Indiquer le nom exact de votre laboratoire**.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de **Indiquer la durée de conservation pour une utilisation active**. Les données seront ensuite archivées durant **Indiquer la durée de conservation**. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

La Haute Autorité de santé et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publient sur leur site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.
Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament en accès précoce est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante [à préciser] pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet www.cnil.fr.

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable/situation particulière susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-RD auprès du laboratoire pour les médicaments ne disposant pas d'une AMM ou directement aux CRPV dont le patient dépend sur le plan géographique pour les médicaments disposant déjà d'une AMM, via le

système national de déclaration et le réseau des CRPV : www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'un accès précoce.

Pour les patients et/ou des associations de patients :

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le système national de déclaration et le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'un accès précoce.

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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