



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Les dispositifs d'accès précoce aux médicaments en France

B. Guillot ^{a,*}, M. Grande ^b, N. Albin ^{c,d}

^a Centre de preuves en dermatologie, université de Montpellier, 34000 Montpellier, France

^b Pharmacie, 19100 Brive, France

^c Départements d'oncologie, hématologie et thérapie cellulaire, Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), direction médicale médicaments 1 (DMM1), 147, boulevard Anatole France, 93200 Saint-Denis, France

^d Groupe hospitalier mutualiste de Grenoble, Institut Daniel Hollard, Groupe Avec, 8, rue Docteur Calmette, 38028 Grenoble cedex 1, France

MOTS CLÉS

Accès compassionnel ;
Nouveaux médicaments

En Europe, et notamment en France, l'utilisation d'un médicament est très encadrée par la réglementation et soumise à une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'instance réglementaire européenne, l'*European Medical Agency* (EMA). Une fois l'AMM obtenue, le gouvernement français s'appuie sur l'évaluation scientifique des médicaments pour définir le bien-fondé de leur prise en charge par la solidarité nationale et ainsi constituer le panier de soins.

Les délais entre les résultats obtenus par les premières études d'enregistrement et la prise en charge par la solidarité nationale est de plusieurs mois, en rapport avec les évaluations successives de l'EMA pour la mise sur le marché, puis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le remboursement. Il y a enfin les délais liés à la négociation du prix entre le laboratoire promoteur et le Comité économique des produits de santé (CEPS) [1]. Si

les deux premières étapes sont soumises à des délais réglementés, la durée de la dernière phase de négociation du prix n'est pas ou peu limitée.

Dans ces conditions et en l'absence d'alternative thérapeutique pour une maladie grave, rare ou invalidante, la France permet que la solidarité nationale prenne en charge, sous certaines conditions, et de façon temporaire et dérogatoire, des médicaments ne disposant pas encore d'une AMM ou des médicaments disposant d'une AMM mais prescrits en dehors du cadre autorisé. Les malades et leurs associations, mais aussi les praticiens sont très demandeurs de ces dispositifs dérogatoires. Ils permettent de fournir de manière sécurisée un accès précoce et remboursé aux médicaments dont l'analyse scientifique, constituée le plus souvent de données préliminaires non consolidées, laisse penser raisonnablement à un rapport bénéfice risque favorable pour le malade. Ces dispositifs vertueux viennent en complément des essais cliniques, qui restent la principale modalité pour recevoir précocement un traitement innovant et le seul schéma d'étude validant formellement l'intérêt des médicaments pour les patients. Depuis sa création initiale en 1992, le dispositif historique d'accès précoce a été largement réformé notamment pour simplifier les procédures et renforcer les connaissances en vie réelle des médicaments. Le dispositif actuel a été mis en place en juillet 2021 [2].

Cet article s'attachera à décrire les moyens existant jusqu'au 1^{er} juillet 2021 et d'en dresser un rapide bilan puis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : docbernardguillot@gmail.com (B. Guillot).

de présenter les nouvelles voies d'accès précoces aux médicaments mis en place par la loi de sécurité sociale du 14 décembre 2020 [2].

Les dispositifs en vigueur avant juillet 2021

Description

Jusqu'en 2019, trois dispositifs dérogatoires étaient accessibles aux patients et aux prescripteurs :

- les autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) ;
- les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc) ;
- les recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

Depuis la loi de finance de la sécurité sociale de 2018 [3], deux nouveaux dispositifs étaient venus enrichir les situations dérogatoires :

- l'ATU d'extension d'indication ;
- l'accès précoce et transitoire post AMM.

L'évolution de ces dispositifs est résumée dans l'[annexe 1](#).

Les autorisations temporaires d'utilisation

Les ATU étaient délivrées par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Pour obtenir une ATU, un médicament devait être destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie rare ou grave, pour laquelle il n'y avait pas d'alternatives et lorsque l'efficacité et la sécurité d'emploi étaient présumées favorables. De plus, l'ATU ne devait pas compromettre le déroulement des essais cliniques en cours (l'inclusion dans un essai clinique étant prioritaire).

La prise en charge pour le patient était automatique dès lors que l'ANSM délivrait l'ATU.

La demande d'ATU de cohorte était sollicitée par l'exploitant du médicament dans une indication précise avec un engagement à déposer une demande d'AMM auprès de l'EMA ainsi qu'une demande de prise en charge par la solidarité nationale dans des délais fixés réglementairement. L'ATU de cohorte était délivrée par l'ANSM uniquement si l'efficacité et la sécurité d'emploi étaient fortement présumées favorables pour le patient après examen d'un dossier scientifique comportant les premiers résultats des études disponibles. De plus, les patients devaient être traités et surveillés selon un Protocole d'Utilisation Temporaire (PUT) fourni par le laboratoire, éventuellement élaboré en concertation avec les sociétés savantes concernées.

La demande d'ATU nominative, quant à elle, avait pour objectif de traiter un patient précis et non incluable dans un essai thérapeutique. Il s'agissait principalement de patients en impasse thérapeutique pour lesquels ce nouveau médicament représentait la seule alternative possible dans une maladie grave. Cette demande était faite par un praticien, et sous sa responsabilité ; la prescription devait s'appuyer sur un référentiel de prise en charge élaboré par l'ANSM.

Les recommandations temporaires d'utilisation

L'ANSM pouvait encadrer l'utilisation d'un médicament non conforme à l'AMM s'il existait un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport bénéfice/risque était présumé favorable au vu des données disponibles fournies par le laboratoire.

Les RTU étaient délivrées par l'ANSM pour une période de 3 ans, renouvelable.

Le laboratoire s'engageait à la mise en place d'un suivi des patients bénéficiant du dispositif.

Depuis 2019 et l'article L162-16-5-2 de la loi de financement de la sécurité sociale 2018 [3], ces dispositifs ont été complétés par deux autres mesures :

- l'accès précoce et temporaire post AMM dit « prise en charge temporaire ou PECT » pour les médicaments destinés à traiter des maladies rares ou graves, susceptibles d'être innovants, n'ayant pas de comparateur cliniquement pertinent et uniquement si le traitement ne pouvait être différé sous peine de risque grave et immédiat pour le malade. Le médicament devait également être susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables étaient acceptables. Ce type d'accès dérogatoire était délivré par le ministère de la Santé après avis de la Commission de Transparence de la HAS. Elle permettait de mettre à disposition des malades des molécules au potentiel innovant dès l'obtention de l'AMM mais avant la décision de remboursement d'une part et la fixation du prix d'autre part ;
- les ATU d'extension d'indication : ces ATU d'extension d'indication étaient également destinées à traiter des maladies rares ou graves et dont le traitement ne pouvait être différé sous peine de risque grave et immédiat pour le malade. Le médicament ne devait pas avoir de comparateur cliniquement pertinent et avoir un caractère innovant. Le rapport bénéfice-risque devait être favorable. Le laboratoire s'engageait à faire une demande d'AMM dans l'indication retenue pour l'ATU. Ce type d'ATU était délivré par l'ANSM, la décision de remboursement soumise à la HAS et la mise à disposition n'intervenait qu'après la publication de l'arrêté de prise en charge au journal officiel.

L'ensemble de ces mesures dérogatoires avait des prérequis communs pour une prise en charge financière, notamment l'information éclairée du patient. De plus, l'indication retenue devait être mentionnée clairement sur la prescription médicale. Le prix des ATU nominatives et de cohorte était fixé par le laboratoire et pris en charge à 100% par l'assurance maladie dès obtention de l'autorisation, avec des ajustements possibles dans le cas où le tarif retenu après obtention du remboursement s'avérait différent de celui initialement proposé par le laboratoire. Dans certains cas rares, les laboratoires proposaient de fournir le médicament en ATU sans contrepartie financière. Pour les ATU d'extension d'indication, le prix était fixé par le ministère de la santé. Pour les RTU, le tarif de prise en charge par l'assurance maladie était le même que celui de l'indication AMM.

Enfin, des informations observationnelles devaient être recueillies par les prescripteurs pour tous les patients inclus dans ces dispositifs en particulier sur sa tolérance. Bien que réglementairement prévue, les données d'efficacité ne faisaient malheureusement pas partie des objectifs de cette procédure. Le recueil des données cliniques était trop souvent parcellaire, sans qu'on sache bien qui était responsable de ce recueil : praticien prescripteur trop souvent débordé par les tâches cliniques et qui ne pouvait procéder au remplissage d'un cahier d'observation ; laboratoire qui ne se sentait pas investi dans le processus, bien que récemment certains d'entre eux aient accepté de mettre à disposition des médecins des attachés de recherche afin de valoriser les données observationnelles recueillies [4] ; les agences enfin, mais l'efficacité n'étant pas l'objectif principal du dispositif, elles n'avaient pas les moyens nécessaires pour le faire.

Bilan de ces dispositifs d'accès précoces

Le bilan de ces accès précoces entre 2015 et 2019 a été réalisé par l'ANSM dans son rapport d'activité 2019 [5]. Chaque année, plus de 200 médicaments ont été mis à disposition des patients par le biais des ATU nominatives (en 2019, 26 528 patients pour 227 molécules). Onze à 20 nouvelles ATU de cohorte ont été délivrées chaque année permettant à plusieurs milliers de malades de bénéficier d'un accès précoce (en 2019, 3766 malades ont bénéficié des 20 nouvelles ATU de cohorte).

La précocité de l'accès en cancérologie a été analysée dans un article récent [6] qui montre que la mise à disposition des médicaments innovants intervient en moyenne 207 jours avant la décision d'AMM par la *Food and Drug Administration* et 415 jours avant l'AMM européenne, soit près d'un an et demi avant l'autorisation de mise sur le marché. Entre 2007 et 2019, plus de la moitié des 64 médicaments anti cancéreux ayant eu une AMM ont bénéficié d'un accès précoce (36/64 soit 56,2%) permettant à 16 927 malades de recevoir ces traitements avant l'AMM. Il est possible d'illustrer cet accès précoce avec deux médicaments utilisés en oncodermatologie : le vémurafénib a été mis à disposition des patients français le 17 décembre 2010. Il a obtenu l'AMM américaine le 17 novembre 2011 et l'AMM européenne le 17 février 2012. Ainsi, les patients traités en France ont-ils pu recevoir le vémurafénib, en dehors des essais cliniques, 11 mois avant l'AMM américaine et 14 mois avant l'AMM européenne. Pour le vismodégib, l'ATU a été octroyée 10 mois après l'AMM américaine mais 10 mois avant l'AMM européenne.

Un autre article récent fait le point sur l'accès précoce pour les malades atteints de mélanome pendant la période 2009–2019 [7] : 6538 malades ont bénéficié des dispositifs d'ATU. Une ATU nominative, concernant 13 médicaments, a été attribuée à 1840 patients et 4698 ont eu une ATU de cohorte pour l'un des 5 médicaments suivants : cobimétinib, vémurafénib, ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab.

Ces données montrent l'importance de ces dispositifs pour traiter au plus vite les malades avec des médicaments nouveaux et innovants, en dehors des essais thérapeutiques et de leurs nécessaires contraintes sur les critères

d'inclusion, notamment l'âge, le statut de performance ou d'autres critères d'exclusion.

La nouvelle réglementation

Nouvelles modalités

Depuis la loi de finance 2021 [2], le dispositif d'accès précoce a été fortement remanié en vue d'une simplification de l'accès précoce (Annexe 1). Les objectifs de cette réforme étaient de renforcer un accès précoce aux nouvelles molécules présumées efficaces dans des maladies rares, graves ou invalidantes, de proposer un accès aux médicaments qui disposent d'une AMM dans d'autres pays et qui ne seraient pas disponibles en France, d'encadrer le hors AMM afin de le sécuriser et enfin de renforcer le recueil des données en vie réelle. Par ailleurs, cette réforme permet d'associer dans la décision l'ANSM et la HAS afin que l'accès précoce intègre la dimension de prise en charge par la solidarité nationale (remboursement) évitant ainsi au mieux une rupture d'accès.

Il n'existe désormais plus que deux dispositifs d'accès précoce :

- l'accès précoce pré-AMM (ex ATU de cohorte et post-ATU) et l'accès précoce post-AMM (ex prise en charge temporaire) ;
- l'accès compassionnel intégrant d'une part les autorisations d'accès compassionnel (ex ATU nominatives) et d'autre part les cadres de prescription compassionnelle (ex RTU) pour des médicaments qui ne sont pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent, pour une situation précise, à un besoin thérapeutique.

L'éligibilité d'un médicament à l'accès précoce est désormais délivrée par la Commission de Transparence de la HAS, qui est décisionnelle dans le processus, après une évaluation favorable du rapport bénéfice risque par l'ANSM dont l'avis n'est plus que consultatif pour les accès précoces. Pour les accès compassionnels, l'avis est donné exclusivement par la l'ANSM.

Accès précoce à un médicament innovant

Pour être éligible à ce dispositif, les médicaments doivent répondre aux cinq conditions suivantes précisées à l'article L.5121-12 du code de la santé publique :

- « l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques lorsque le médicament ne dispose pas d'une AMM dans l'indication considérée ;
- le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent ».

De plus, l'industriel s'engage à déposer une demande d'AMM ainsi que de prise en charge pérenne. La décision d'accès précoce par la HAS mentionne la durée de son autorisation pré-AMM ou post-AMM qui ne peut excéder

1 an renouvelable (article D.5121-69-3). Le financement est assuré par l'assurance maladie selon un prix fixé par l'industriel et qui sera réévalué en fonction du prix retenu après l'AMM.

Enfin, l'accès précoce ne doit pas compromettre la participation des patients aux essais cliniques en cours.

Lorsqu'un accès précoce est accordé, un protocole d'utilisation temporaire et un document de recueil de données (PUT/RD) sont mis en place par le laboratoire, éventuellement en lien avec les sociétés savantes et les associations de patients concernées. Ces documents permettent de recueillir des données de tolérance, d'efficacité et éventuellement de qualité de vie. En cas de non recueil des données, les laboratoires s'exposent à des sanctions financières. Il s'agit là d'un élément nouveau instauré par la réforme qui devrait favoriser le recueil de données observationnelles.

L'accès compassionnel

Il est réservé aux médicaments qui ne sont pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent, pour une situation précise, à un besoin thérapeutique non couvert. Les médicaments éligibles ne doivent pas faire l'objet d'une recherche clinique en France. La demande peut émaner des autorités de santé, de l'INCa, mais aussi des Conseils nationaux professionnels (CNP), donnant ainsi aux professionnels une piste pour sécuriser les prescriptions jusqu'alors hors AMM et non encadrées.

Le financement est assuré de la manière suivante :

- si le médicament est déjà remboursé dans une autre indication il sera pris en charge au même tarif ;
- sinon, il fera l'objet d'un forfait annuel ou sera facturé aux établissements de santé sur la base d'un prix fixé par le laboratoire.

Ces mesures devraient permettre de continuer à faire bénéficier aux patients des molécules innovantes avant la mise sur le marché par le dispositif d'accès précoce et de sécuriser la prescription hors AMM par le dispositif de délivrance compassionnelle. Elles amènent par ailleurs une simplification de l'accès précoce qui était devenu difficilement compréhensible à la suite de l'empilement successif des dispositifs réglementaires.

Les structures (industriels, Conseil nationaux professionnels, agences...) souhaitant faire une demande d'accès précoce ou d'accès compassionnel disposent d'un guichet unique, commun à l'ANSM et à la HAS (<https://sesame.has-sante.fr/portail>). Les dossiers de demandes comportent les résultats des études cliniques permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et tous documents qui viendraient aider à l'évaluation scientifique du médicament.

À ce jour, plusieurs médicaments de dermatologie sont concernés par ces dispositifs d'accès précoce ou compassionnels et sécurisés, par exemple :

- la thalidomide dans l'érythème polymorphe sévère et résistant aux thérapeutiques classiques et le tacrolimus topique dans le vitiligo font l'objet de demandes d'accès compassionnels par le Conseil national professionnel après rédaction d'un argumentaire scientifique par le

Centre de preuves de la société française de dermatologie. Les dossiers sont en cours d'instruction ;

- l'upadacitinib (Rinvoq®) a fait l'objet d'une demande d'accès précoce dans la dermatite atopique par le laboratoire. Celle-ci a été acceptée car le dossier répondait aux cinq critères d'éligibilité [8] ;
- le tralokinumab (Adtralza®) dans la même indication n'a par contre pas été retenu en raison d'un dossier qui ne permettait pas de répondre aux critères exigés [9]. Il a cependant reçu un avis favorable au remboursement quelques semaines plus tard [10].

Une évaluation de ces accès précoces sera néanmoins nécessaire afin de savoir si ses performances sont aussi bonnes, et espérons le, encore meilleures, que l'ancien système qui permettait à un nombre considérable de malades d'avoir accès aux molécules innovantes plusieurs mois avant l'AMM et plus encore avant la mise à disposition d'un médicament remboursé.

Enfin, il faudrait que les professionnels de santé s'emparent de ces nouvelles dispositions. En effet, cela permettrait :

- d'augmenter le niveau de connaissances des traitements bénéficiant de l'accès précoce par un recueil le plus exhaustif possible des données de tolérance mais aussi d'efficacité et de qualité de vie. Ces données observationnelles pourraient ainsi enrichir les dossiers d'enregistrement de ces médicaments ;
- de sécuriser les prescriptions par l'identification de situation justifiant un accès compassionnel en leur donnant un cadre réglementaire permettant le remboursement de médicaments prescrits hors AMM.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.fander.2022.01.015>.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Guillot B. Le prix des médicaments anticancéreux est-il justifié? *Oncol* 2017;19:381–5.
- [2] <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2020/12/14/ECOX2023815L/jo/texte>.
- [3] <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/12/22/CPAX1824950L/jo/texte>.
- [4] Monestier S, Dalle S, Mortier L, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: a multicenter, observational study. *Int J Cancer* 2021;148:2789–98.
- [5] <https://ansm.sante.fr/>: rapport d'activité de l'ANSM 2019.
- [6] Jacquet E, Kerouani-Lafaye G, Grude F, et al. Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and

the French temporary authorisation for use program over 13 years. *Eur J Cancer* 2021;49:82–90.

[7] Christen C, Belgodère L, Guillot B, et al. Access to innovation through the national early access program and clinical trials for patients with malignant melanoma. *Cancer* 2021;127:2262–70.

[8] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182936/fr/rinvoq.

[9] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297690/fr/adtralza-tralokinumab-dermatite-atopique.

[10] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305309/fr/adtralza-150-mg-tralokinumab.