

L'accès précoce versus l'accès compassionnel : les points essentiels de la loi de financement de la Sécurité sociale du 1^{er} juillet 2021

C. Basse^{1,5}, P. Cochat^{2,5}, D. Le Guludec^{3,5}, J. Peron^{4,5}

Dans le contexte dynamique actuel du développement des médicaments dans de nombreux domaines de la médecine, l'accès au marché français des médicaments par le mécanisme de droit commun était jugé trop long et basé sur une méthodologie trop défavorable aux médicaments prometteurs mais dont le développement clinique n'est pas terminé. Dans ce contexte, l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) a représenté une force considérable du modèle français pour l'accès précoce aux molécules innovantes pour les patients français. L'ATU est un dispositif dérogatoire créé en 1992 afin de permettre un accès rapide aux médicaments anti-VIH aux patients concernés et qui a été très utilisé depuis.

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2021 a fait évoluer les procédures de ces demandes afin d'en simplifier les démarches administratives et a déporté une partie de la responsabilité de l'évaluation des accès précoces de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) vers la HAS (Haute Autorité de santé). L'objectif est de simplifier et d'améliorer la prévisibilité du processus d'évaluation des accès précoces tout en maintenant, voire en améliorant, la rapidité d'accès au marché pour les médicaments les plus prometteurs, et en offrant des garanties de soutenabilité financière pour notre système de santé.

Il coexistait jusqu'alors 6 régimes d'autorisation dont les périmètres se recoupaient parfois :

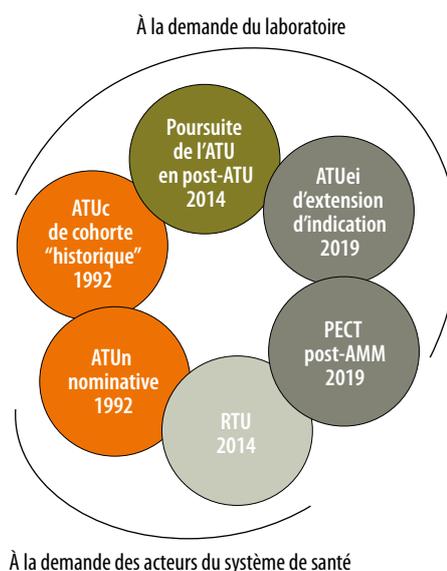
- ✓ ATU de cohorte (ATUc) ;
- ✓ ATU d'extension d'indication (ATUei) ;
- ✓ prise en charge temporaire (PECT) ;
- ✓ post-ATU ;
- ✓ ATU nominative (ATUn) ;
- ✓ recommandation temporaire d'utilisation (RTU) [1].

Ces régimes ont été regroupés en 2 grands dispositifs d'accès : l'accès précoce, sur demande du laboratoire avant l'AMM ou après l'AMM, et l'accès compassionnel, sur demande des praticiens ou de l'ANSM pour un médicament qui n'est pas destiné à obtenir une AMM mais qui répond à un besoin thérapeutique précis. Une dérogation à l'accès compassionnel a été prévue, de façon à permettre un accès nominatif à des médicaments en cours de développement dans l'indication concernée.

L'accès dérogatoire aux médicaments avant la LFSS de juillet 2021 : coexistence de 6 régimes d'autorisation dont les périmètres se recoupaient parfois

Il était possible jusqu'alors pour un patient d'avoir accès à un traitement sans AMM ou en dehors de son AMM, ou à un traitement qui n'était pas pris en charge par la solidarité nationale, grâce à 6 régimes d'autorisation (figure 1) [2]. Ces procédures pouvaient être déclenchées à l'initiative du laboratoire ou bien à la demande des acteurs du système de santé.

Figure 1 ■ Schéma des ATU avant la réforme de 2021, et leur année de mise en place.



AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; PECT : prise en charge temporaire ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation.

¹ Service d'oncologie médicale thoracique, institut du thorax Curie-Montsouris, Paris.

² Faculté de médecine Lyon-Est, université Claude-Bernard Lyon-1, Lyon.

³ Service de cardiologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris.

⁴ Service d'oncologie médicale, institut de cancérologie des hospices civils de Lyon.

⁵ Commission de la transparence, Haute Autorité de santé.

Demande à l'initiative du laboratoire

La demande pouvait émaner du laboratoire qui souhaitait commercialiser le médicament. Ce dernier était en cours de développement mais n'avait pas encore obtenu d'AMM dans l'indication souhaitée. Le laboratoire pouvait, de son initiative, faire les demandes suivantes :

- ✓ 1. ATU de cohorte, qui concernait des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi étaient fortement présumées, destinés à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). Le laboratoire qui en faisait la demande s'engageait à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé ;
- ✓ 2. ATU d'extension d'indication. Le traitement avait une AMM, mais dans une autre indication que celle souhaitée par le laboratoire. Il s'agissait souvent d'un élargissement de la population cible à la suite de résultats complémentaires. De même, le laboratoire s'engageait à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé ;
- ✓ 3. La PECT était quant à elle possible lorsque l'AMM venait d'être obtenue, mais que le traitement n'avait pas encore été évalué pour une prise en charge par la solidarité nationale. Cette demande était possible en attendant l'inscription sur les listes de remboursement ;
- ✓ 4. Le post-ATU pouvait être demandé pour un médicament qui avait bénéficié d'une ATU (de cohorte ou nominative) préalablement à l'obtention de son AMM. À compter de la date de fin du dispositif d'ATU (cohorte ou nominative), le médicament pouvait être pris en charge et utilisé au profit des patients, dans l'attente de la fixation de son prix.

Demande à l'initiative des acteurs du système de santé

La demande pouvait également émaner des acteurs du système de santé (ANSM et praticiens, entre autres) pour un traitement qui n'avait pas eu d'AMM, ou qui était utilisé hors AMM sur les recommandations d'experts, alors que le laboratoire ne souhaitait pas commercialiser ce traitement dans l'indication en question :

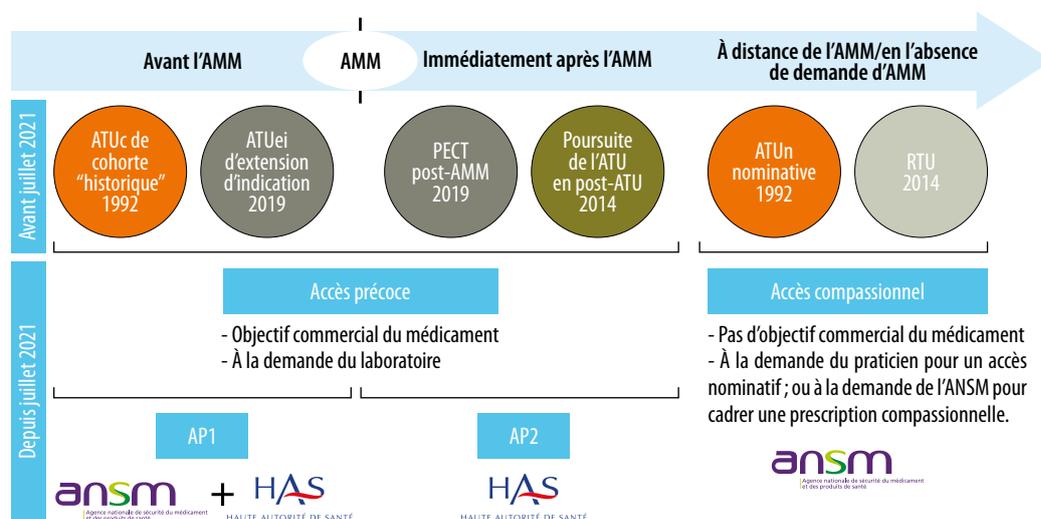
- ✓ 5. ATU nominative délivrée pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai de recherche clinique, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament était susceptible de présenter un bénéfice pour le patient ;
- ✓ 6. RTU lorsque le traitement disposait d'une AMM mais qu'il était prescrit en dehors de cette autorisation, et qu'il n'était pas prévu de modification de l'AMM (pas de demande envisagée de la part du laboratoire).

Depuis juillet 2021 : accès précoce et accès compassionnel

Depuis juillet 2021, l'accès précoce et l'accès compassionnel sont les 2 dispositifs d'accès dérogatoires regroupant les précédents régimes d'autorisation.

La LFSS du 1^{er} juillet 2021 simplifie les procédures d'accès dérogatoire, qui sont désormais regroupées en 2 dispositifs d'accès, l'accès précoce et l'accès compassionnel (figure 2).

Figure 2 ■ Schéma des ATU depuis le 1^{er} juillet 2021 et correspondances avec les anciennes ATU.



AMM : autorisation de mise sur le marché ; AP1 : accès précoce 1 ; AP2 : accès précoce 2 ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; PECT : prise en charge temporaire ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation.

L'accès précoce

L'accès précoce (AP), pour les molécules susceptibles d'être innovantes, remplace les ATUC, les ATUei, le post-ATU et la PECT. Il est demandé à l'initiative du laboratoire, avant ou après l'AMM. L'accès précoce est divisé en accès précoce 1 (AP1) et accès précoce 2 (AP2), respectivement avant et après l'AMM.

Pour l'AP1, l'évaluation du rapport bénéfice-risque est réalisée par l'ANSM avec les données disponibles. Si celui-ci est évalué favorablement, l'avis de la HAS après examen par la commission de la transparence est sollicité pour vérifier la présence des autres conditions nécessaires à un accès précoce : le médicament doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes; il n'existe pas de traitement approprié disponible ; la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ; le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

L'AP2 est évalué en totalité par la HAS, l'évaluation du rapport bénéfice-risque ayant déjà été réalisée au niveau européen par l'EMA (European Medicines Agency).

Lors de l'évaluation des dossiers par la HAS, la commission de la transparence peut faire appel aux industriels, ainsi qu'aux associations de patients et aux groupes d'usagers du système de santé, pour entendre leur contribution avant de rendre son avis.

L'accès compassionnel

L'accès compassionnel concerne des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le

laboratoire n'a pas de stratégie commerciale établie, soit parce que l'indication n'est pas ciblée par le laboratoire, soit parce que le stade de développement du médicament est trop précoce. Il regroupe l'ATU nominative à l'initiative des praticiens ainsi que la RTU à l'initiative de l'ANSM pour cadrer une prescription compassionnelle. Les demandes d'accès compassionnel sont désormais évaluées par l'ANSM [3].

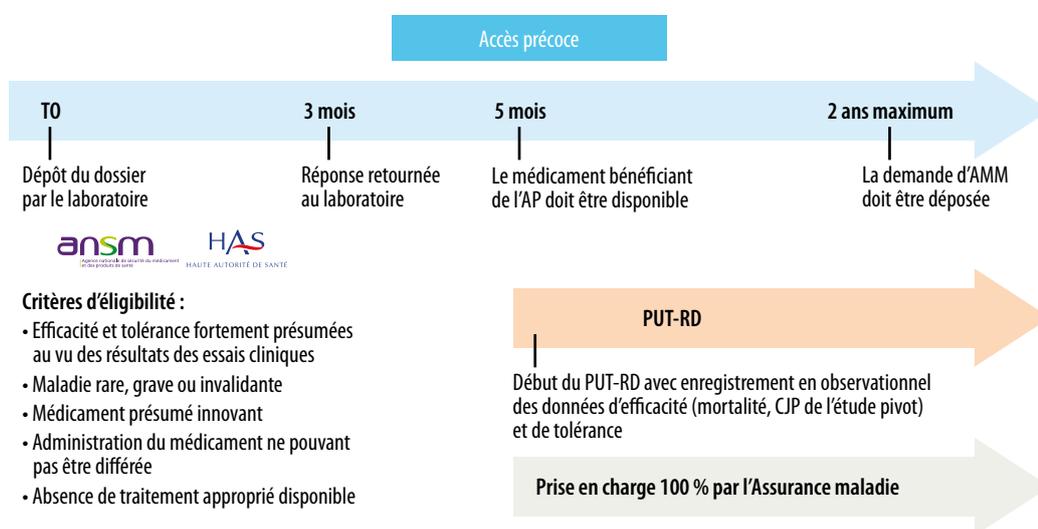
Accès précoce : accélération des procédures et collecte prospective de données via le PUT-RD

L'accès précoce peut concerner un médicament avant l'obtention de son AMM, ou un médicament disposant déjà d'une AMM dans l'indication considérée en attendant la prise en charge financière, ou un médicament qui dispose d'une AMM dans une autre indication [2].

Les critères d'éligibilité des dossiers sont claires : l'accès précoce est réservé à certaines spécialités (figure 3) :

- ✓ dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées d'après les données d'essais cliniques disponibles ;
- ✓ présumées innovantes ;
- ✓ dans une indication thérapeutique précise visant une maladie grave, rare ou invalidante ;
- ✓ maladie pour laquelle la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- ✓ maladie sans traitement approprié disponible.

Figure 3 ■ Focus sur l'accès précoce et les délais de la procédure.



AP : accès précoce ; CJP : critère de jugement principal ; PUT-RD : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données.

Les procédures et démarches ont été accélérées. À compter de la réception du dossier complet, le laboratoire sera informé si son produit obtient une autorisation d'accès précoce dans un délai maximal de 3 mois. L'absence de réponse dans ce délai vaut réponse positive. Le laboratoire devra alors mettre son produit à la disposition des patients dans les 2 mois. La demande d'AMM devra être déposée dans les 2 ans.

Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) est obligatoire, avec notamment la collecte de données observationnelles d'efficacité (le taux de mortalité si ce critère est applicable, le critère de jugement principal de l'étude pivot si celui-ci est disponible, sinon un critère de jugement secondaire) ainsi que des données observationnelles de tolérance avec, notamment, un questionnaire de qualité de vie remis au patient (formulaire adapté en fonction de la pathologie concernée). Le PUT-RD devient ainsi une source importante de données cliniques en vie réelle.

Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge automatiquement à 100 % par l'Assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation.

Conclusion

En France, depuis plus de 20 ans, un patient en situation d'impasse thérapeutique peut bénéficier d'un médicament non pris en charge dans le cadre d'une AMM dans l'indication concernée. La réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments a été récemment mise en place pour simplifier les

procédures et accélérer les délais d'accès aux traitements pour les patients. Si plusieurs conditions doivent être réunies pour permettre cet accès, les molécules présumées innovantes dans les maladies rares ou graves devraient pouvoir être disponibles plus facilement à l'avenir en attendant leur AMM et leur prise en charge par la procédure de droit commun. De plus, les connaissances scientifiques seront renforcées grâce à la mise en place des protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD), qui permettront une meilleure compréhension des données d'efficacité et de tolérance en vie réelle de ces molécules délivrées dans un cadre dérogatoire. ■

C. Basse, P. Cochat, D. Le Guludec et J. Peron déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

RÉFÉRENCES

1. Omedit. Accès dérogatoire aux médicaments. 23 août 2021. <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/contrats-et-financement/financement-des-produits-de-sante/atu-et-post-atu>
2. Ministère des Solidarités et de la Santé. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. 4 août 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compasionnel-et-cadre-de>
3. Haute Autorité de santé. Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ? 2 juil. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266450/fr/regarder-en-replay-acces-precoce-et-compasionnel-aux-medicaments-quels-changements-pour-les-industriels

Prochain numéro



Parution en décembre

Dossier :

Cancers thoraciques : les avancées grâce aux biomarqueurs

Coordonné par le Pr Karen Leroy (Paris)

Abonnez-vous sur www.edimark.fr ou p. 163