



LES ENTREPRISES DE LA
RECHERCHE CLINIQUE

Auteurs :

Jade Putzolu, stève consultants et Hélène Denis, Heva
Membres du groupe de travail Accès Précoce de l'AFCROs

BILAN DES DÉCISIONS D'ACCÈS PRÉCOCE DES MÉDICAMENTS ET DES PUT-RD UN AN APRÈS LA RÉFORME

Novembre 2022

Une réforme ambitieuse de l'accès précoce

L'accès précoce est un dispositif dérogatoire permettant aux patients atteints d'une maladie grave, rare ou invalidante de bénéficier de médicaments présumés innovants alors qu'ils sont soit en amont de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dite phase pré-AMM, soit dans l'attente de leur inscription au remboursement dans une phase post-AMM.

Ce dispositif a fait l'objet d'une réforme ambitieuse en juillet 2021, plusieurs objectifs étant visés. Outre la simplification des procédures et l'accélération des délais d'accès à ces traitements présumés innovants, l'accent a été mis sur le recueil de données des patients traités en conditions réelles d'utilisation. Ce recueil de données est défini dans le cadre d'un PUT-RD (protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données), afin de décrire en particulier les modalités d'utilisation du médicament, l'efficacité du médicament, les effets indésirables et la qualité de vie résultant de son utilisation, pour chacune des indications visées par l'accès précoce. Comme pour les accès précoces pré-AMM, l'autorisation d'accès précoce post-AMM est subordonnée au respect d'un PUT-RD.

La Haute Autorité de Santé (HAS) est désormais en charge des décisions d'accès précoce et doit déterminer si les conditions d'obtention d'une autorisation d'accès précoce (AAP) sont réunies (cf. encadré).

Préalablement à la décision de la HAS, la Commission de la Transparence (CT) rend un avis pour indiquer si les quatre critères d'éligibilité, autres que l'efficacité et la sécurité, sont remplis.

Le cas échéant, dans le cadre des demandes d'accès précoce pré-AMM, elle doit se prononcer après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui elle se prononce sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité.

Les critères suivants doivent être réunis pour être éligible à un accès précoce :

- Le médicament, dans l'indication concernée, doit être destiné à traiter une maladie grave, rare ou invalidante ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en oeuvre du traitement ne peut être différée ;
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Ces critères sont explicités dans la Doctrine de la HAS[1].

Les AAP sont délivrées à la demande du laboratoire pharmaceutique, la HAS devant rendre sa décision dans un délai réglementaire maximal de 3 mois (voire 4 mois exceptionnellement en cas de nombreuses demandes à évaluer). Le laboratoire pharmaceutique doit alors prendre plusieurs engagements, notamment mettre le médicament à disposition des patients dans les 2 mois suivant l'octroi de l'AAP, assurer le recueil des données en vie réelle (PUT-RD), et transmettre, sans délai, toute donnée nouvelle qui pourrait entraîner une modification de l'un des critères d'éligibilité. Les AAP pré-AMM ou post-AMM sont octroyées pour une période ne pouvant excéder un an et sont renouvelables.

Enfin, à la différence de l'ancien système, dès lors que la HAS a rendu une décision d'AAP, la prise en charge est dorénavant automatique.

[1] publiée initialement en juin 2021 puis modifiée en avril 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_doctrine.pdf

Quel bilan un an après la réforme ?

A travers l'analyse des décisions rendues entre le 01/07/2021 et le 30/06/2022 et mises en ligne sur le site de la HAS, le groupe de travail Accès Précoce de l'AFCROs partage son bilan et sa vision sur la réforme.

Un an après l'entrée en vigueur de la réforme en juillet 2021, alors que plus de 100 demandes ont été déposées par les laboratoires pharmaceutiques, la HAS a rendu **64 décisions** concernant les demandes d'autorisation d'AP. Environ deux tiers ont concerné des indications disposant d'une AMM : **41 AAP post-AMM** et **23 AAP pré-AMM**.

Parmi ces 64 décisions rendues au cours de la première année suivant la réforme, 53 octrois d'AP (83%) ont été délivrés, et **11 demandes d'AP (17%) ont été refusées par la HAS** (cf. Figure 1) considérant que l'ensemble des critères requis n'étaient pas remplis :

- Parmi les 9 refus d'AP pour lesquels la HAS s'est prononcée sur les critères d'éligibilité [2], les critères sur la présomption d'innovation, l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement et l'absence de traitement approprié n'étaient simultanément pas remplis dans 6 cas ;
- Pour les 2 autres refus, l'ANSM a prononcé un avis défavorable concernant la forte présomption d'efficacité et de sécurité pour des demandes d'AAP pré-AMM. A noter que l'ANSM s'est prononcée en faveur de la forte présomption d'efficacité et de sécurité dans 21 cas sur les 23 demandes d'AAP pré-AMM sollicitées.

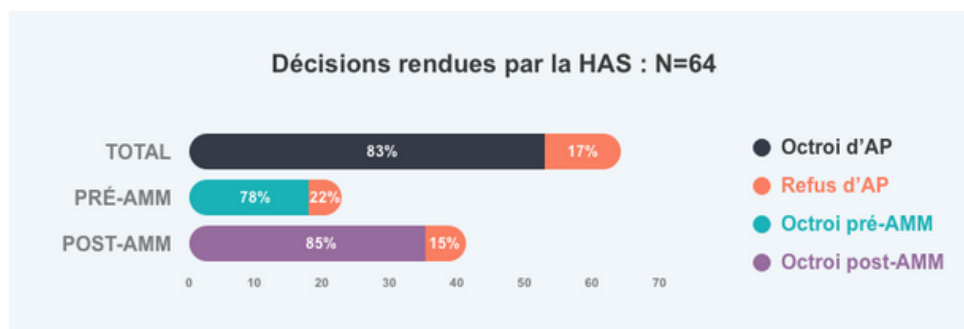


Figure 1 : Proportion d'octrois ou de refus d'autorisation d'accès précoce entre le 01/07/2021 et le 30/06/2022

[2] Pour les autorisations d'accès précoces pré-AMM, lorsque l'avis de l'ANSM est défavorable, la décision de refus de la HAS ne comporte pas d'évaluation des autres critères d'éligibilité.

Les décisions rendues par la HAS ont concerné un large éventail d'aires thérapeutiques : parmi les 17 répertoriées, les aires les plus fréquemment représentées ont été l'**oncologie** et l'**onco-hématologie** (40%), l'**infectiologie** (14% avec majoritairement des décisions d'AAP pré-AMM : 8/9) et l'**hématologie** (8%), cf. Figure 2.

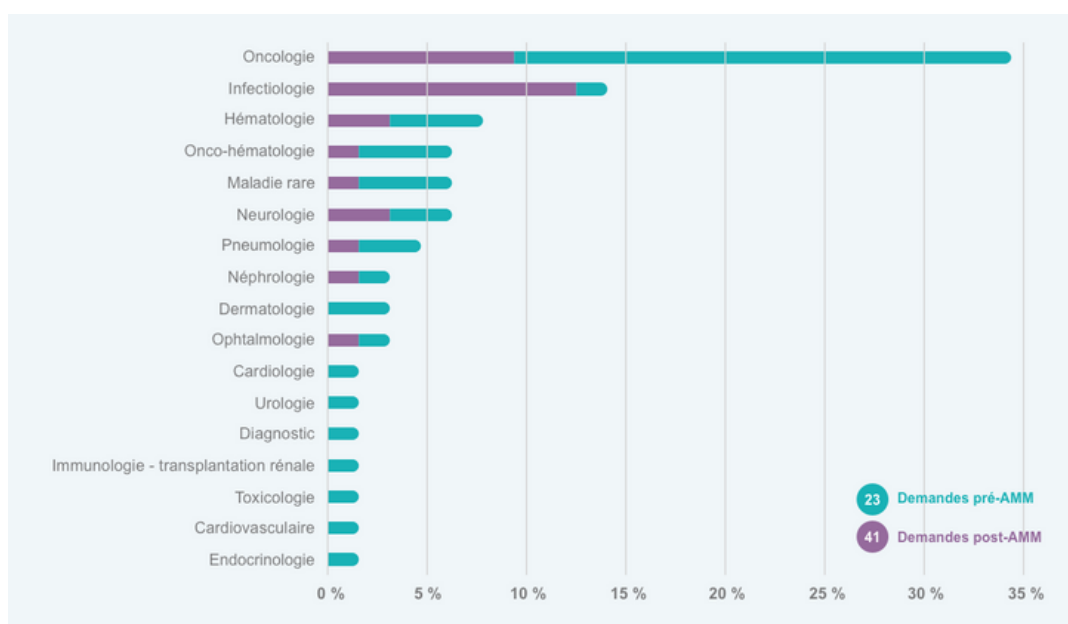


Figure 2 : Répartition des aires thérapeutiques des demandes d'AP, en fonction des programmes d'accès précoces pré ou post AMM, entre le 01/07/2021 et le 30/06/2022

La réforme a prévu une implication renforcée du patient dans le recueil de données mais également l'intégration de la perspective des patients dans le processus d'évaluation au travers des associations de patients et d'usagers. Les associations peuvent contribuer par écrit à l'évaluation (contributions pour 36 demandes au cours de cette première année) et/ou être désormais auditionnées sur demande de la HAS (auditions pour 13 demandes).

Sur cette première année depuis l'entrée en vigueur de la réforme qui a prévu l'encadrement strict des délais pour rendre les décisions, **la HAS a rendu ses décisions en moyenne en 70 jours** (en médiane 67 jours) à compter de la notification du dossier complet de la demande soumise par le laboratoire pharmaceutique (72 jours en moyenne pour les décisions en pré-AMM et 68 jours en post-AMM). A noter toutefois que ces délais ne tiennent pas compte des périodes de suspension (ex : demande d'informations complémentaires par la HAS en cours d'instruction). Lorsque les laboratoires pharmaceutiques sollicitent une AAP en pré-AMM, cette demande intervient en général peu de temps avant l'obtention de l'AMM. Ainsi, à compter de la décision d'AP, **une AMM a été obtenue pour 12 des 23 AP pré-AMM dans un délai moyen de 65 jours** (bilan à mi-octobre 2022).

Bilan des PUT-RD au regard de la doctrine

Afin de promouvoir la réutilisation des données des PUT-RD à des fins de recherche, la HAS a mis en ligne l'ensemble de ces documents quel qu'en soit le statut (en cours ou terminé). Ainsi, d'après les données publiées sur le site de la HAS à mi-octobre 2022, 51 PUT-RD étaient en cours et 2 étaient terminés. Parmi les **53 PUT-RD** disponibles, 18 concernent des AAP octroyées en pré-AMM et 35 des AAP d'emblée en post-AMM.

Quelles sont les données collectées en pratique ?

Des données sur les caractéristiques des patients et les conditions d'utilisation sont systématiquement collectées que ce soit pour les AP pré-AMM ou post-AMM. En revanche, le recueil de données d'efficacité est systématique en pré-AMM (18/18) mais pas pour les AAP octroyées d'emblée en post-AMM (10/35) (cf. Figure 3). Ce constat est conforme à la doctrine actuelle de la HAS sur les AP qui stipule que les données à recueillir doivent être adaptées au stade de développement du médicament.

En pré-AMM, les données d'efficacité incluent principalement la survie (12/18) et la qualité de vie (12/18). Des données sur la progression de la pathologie ou la réponse au traitement sont également régulièrement retrouvées dans les PUT-RD dont notamment les rechutes ou récurrences, le taux de réponse, ou le temps jusqu'à arrêt du traitement. Pour les indications en lien avec la prise en charge de la Covid-19, des données sont systématiquement collectées sur les hospitalisations et/ou sur le recours à l'oxygénothérapie.

Concernant la tolérance, parmi les 18 AAP pré-AMM, la collecte des événements indésirables est systématique via le PUT-RD de l'AP pour les 14 médicaments n'ayant aucune AMM antérieure (14/18), que ce soit dans l'indication concernée par la demande d'AP ou non. Pour tous les médicaments disposant d'une AMM, les données de tolérance sont collectées selon le circuit classique de la pharmacovigilance (hors PUT-RD).

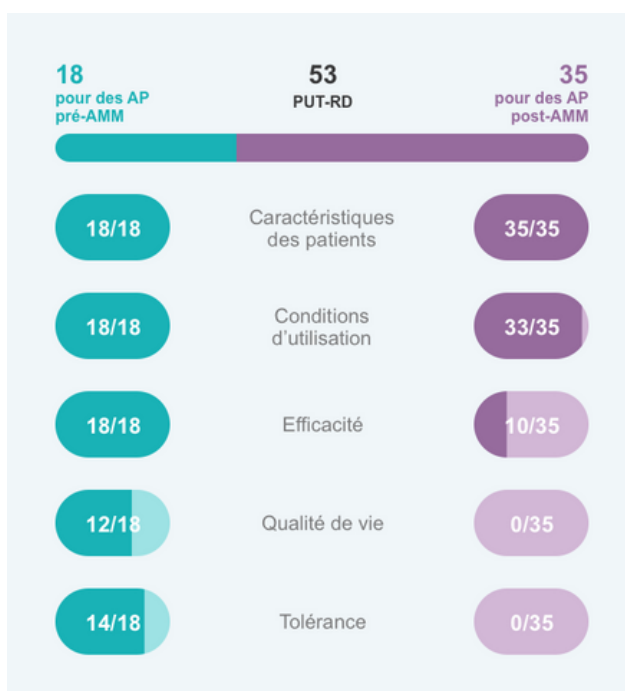


Figure 3 : Typologie des données collectées dans le cadre des PUT-RD, en fonction des programmes d'accès précoces pré ou post AMM, entre le 01/07/2021 et le 30/06/2022

Quel usage des données d'AP ?

Les données collectées via les programmes d'AP sont particulièrement intéressantes s'agissant des premières données collectées en vie réelle pour de nouveaux médicaments et/ou des nouvelles indications.

La doctrine de la HAS¹ sur les AP indique que les données recueillies dans le cadre des AAP sont complémentaires et contribuent donc à l'évaluation du médicament par la HAS pour le renouvellement de l'autorisation d'AP et, à terme, pour l'évaluation en vue du remboursement. Or, à ce jour, la temporalité est courte entre la décision d'AP et la publication des avis CT de droit commun ce qui laisse peu de temps pour inclure les patients, recueillir leurs données avec un recul suffisant et les analyser.

Parmi les 64 décisions rendues, 37 ont fait l'objet d'un avis CT de droit commun (à mi-octobre 2022). A titre d'exemple, pour les 5 indications en AP pré-AMM pour lesquelles un avis CT est disponible, le délai moyen entre la décision d'AP et la publication de l'avis CT a été de 171 jours. Cela peut questionner sur la réelle possibilité en pratique d'intégrer les données d'AP lors de l'évaluation réalisée par la CT pour le remboursement de droit commun.

La possible réutilisation de ces données à des fins de recherche, notamment dans le cadre d'études post-inscription et après obtention des autorisations réglementaires est recommandée. À cette fin, la doctrine de la HAS préconise de concevoir la collecte de données afin qu'un chaînage avec les données du SNDS (Système national des données de santé) soit possible et facilité sur demande de la HAS. A cet égard, dans le PUT-RD, les notes d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles informent les patients sur la possible réutilisation de leurs données.

A ce jour, aucune donnée d'AP chaînée au SNDS n'est disponible. Plusieurs projets sont cependant en cours, comme l'appariement envisagé entre des données d'AP et les données du SNDS, via un entrepôt de données de santé. On peut également citer la base de données relative à l'accès précoce de patients atteints de cancer bronchique à petites cellules traités par l'anticancéreux TECENTRIQ® (atézolizumab, Roche) qui est inscrite au catalogue du Health Data Hub^[3].

Face au constat des délais, les étapes réglementaires et logistiques préalables au chaînage (accord CNIL, données à récupérer via la CNAM...) n'apparaissent pour l'instant pas adaptées pour obtenir ces données chaînées dans un délai compatible avec les évaluations initiales par la HAS mais pourraient arriver à point nommé pour les évaluations ultérieures.

[3] Arrêté du 12 mai 2022 relatif aux données alimentant la base principale et aux bases de données du catalogue du système national des données de santé.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045796455>

Conclusion et perspectives

Un an après le déploiement de la réforme de l'AP, à travers cette analyse, un bilan positif sur l'efficacité du dispositif peut être tiré au vu des courts délais d'octroi des AAP, inférieurs au délai réglementaire de 3 mois, permettant ainsi un accès rapide à un nombre important de médicaments présumés innovants au bénéfice des patients en situation de besoin médical non couvert.

En revanche, des optimisations seraient nécessaires pour tirer profit des données recueillies et permettre d'alimenter les futures étapes d'évaluation par la HAS en vue de la prise en charge des médicaments. Afin d'optimiser le recueil de données dans le cadre des PUT-RD, un chaînage avec les données du SNDS paraît opportun, mais à ce jour, il apparaît très difficile à mettre en place en pratique dans des délais raisonnables. Dans l'ambition de conférer une place importante aux données recueillies en conditions réelles d'utilisation, des aménagements seraient nécessaires pour prioriser les PUT-RD des AP et permettre à terme une mise à disposition des données quasi en temps réel.