MIS À JOUR LE 16/01/2024

Questions réponses - Accès précoce aux médicaments non autorisés en France pour le traitement de pathologies graves

Retrouvez ici les réponses aux principales questions sur l'objectif et le fonctionnement des accès précoces. Cette page sera complétée au fil du temps.
Pour toute nouvelle question, n'hésitez pas à nous contacter.

+ Consultez le questions/réponses concernant les accès compassionnels

Généralités

Où sont publiées les informations des produits faisant l'objet d'une AAP ?

Les autorisations d'accès précoce (AAP) sont publiées sur le site de l'ANSM au sein du référentiel des spécialités en accès dérogatoires.
La Haute autorité de santé (HAS) publie également sur son site internet toutes les décisions d'AAP (pré et post AMM).

Pourquoi un référentiel des spécialités en accès dérogatoire ?

Le référentiel des spécialités en accès dérogatoire de l'ANSM recense l'ensemble des médicaments disponibles dans le cadre d'AAC, d'AAP et/ou de CPC.

Selon le cadre dérogatoire, chaque fiche « produit » comporte des informations utiles pour les professionnels de santé et patients concernés, notamment les critères d'octroi (indications, patients éligibles), les conditions d'utilisation, les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les protocoles d'utilisation thérapeutique (PUT), les résumés des rapports périodiques de synthèse.

Ce référentiel unique dispose de filtres permettant notamment de trier les informations en fonction du statut du produit et ainsi de faciliter la consultation par les professionnels de santé et l'accès des patients à l'innovation thérapeutique.

Un médicament disponible en AAP est-il considéré comme un MITM ?

Les médicaments en AP pre AMM peuvent être considérés comme des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). Les laboratoires ne sont pas soumis aux obligations réglementaires associées à ce statut dans le cadre des AMM mais sont fortement encouragés à les respecter s'agissant de médicaments sans alternative thérapeutique adaptée pour certains patients. En revanche, les médicaments disponibles en AP post AMM, qui disposent donc d'une AMM, sont soumis aux obligations réglementaires applicables aux MITM en termes de gestion et de prévention des ruptures de stock.

Demande d’AAP (Autorisation d’accès précoce) et modalités d’évaluation

Quelles sont les conditions pour obtenir une autorisation d’accès précoce (AAP) ?

Les conditions pour obtenir une AAP (cf article L. 5121-12 du CSP) sont les suivantes :

- Le rapport bénéfice /risque est présumé favorable c’est-à-dire que l’efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d’essais thérapeutiques (pour les médicaments ne disposant pas d'une AMM dans l'indication considérée)
- Le médicament est 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 pas être différée
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Qui peut demander une AAP ?

Toute personne physique ou morale peut demander une AAP pour un médicament; le demandeur doit néanmoins identifier/désigner des établissements habilités pour la fabrication ainsi que pour la pharmacovigilance et l’exploitation.

Quels sont les délais d’évaluation d’une demande d’AAP ?

Le délai d’évaluation d’une demande d’AAP est de 3 mois (hors période de suspension du délai) à compter de la délivrance de l’accusé de réception du dossier complet par la HAS, tel que rappelé dans les infographies "accès précoce à un médicament avant AMM" et "accès précoce à un médicament après AMM" disponibles sur le site de l’ANSM. Ce délai peut être allongé d’un mois lorsque le nombre de demandes d’AAP est exceptionnellement élevé.

Quels sont les rôles respectifs de l’ANSM et de la HAS dans l’évaluation d’une demande d’AAP ?

La HAS est responsable de la décision d’AAP qu’elle soit pré ou post AMM. L’ANSM est chargée de rendre un avis sur le rapport bénéfice/risque pour certaines demandes d’AAP pré AMM (celles pour lesquelles un avis du Comité des médicaments à usage humain de l’EMA sur la demande d’AMM n’est pas disponible).

Pour une demande d’AAP pré-AMM, comment se répartit l’évaluation entre l’ANSM et la HAS ?

Lorsqu’elle est saisie, l’ANSM est en charge de l’évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament. La HAS évalue 4 autres critères et octroie ou non l’AAP. L’ANSM transmet à la HAS, au cours de l’instruction de la demande, son avis sur le rapport bénéfice /risque du médicament et sur les projets de RCP/Notice /Etiquetage et de PUT, avec le cas échéant une liste de questions pour le laboratoire. En cas de questions, l’instruction est interrompue (clock-stop) et le laboratoire dispose d’un maximum de 45 jours pour y répondre. Si l’avis de l’ANSM sur le rapport bénéfice /risque est présumé favorable ; la HAS finalise son évaluation dans le délai restant et rend une décision dans les 90 jours suivant l’accusé de réception du dossier complet. En cas d’avis sur le rapport bénéfice /risque présumé défavorable, la HAS rendra automatiquement une décision de refus sur la demande d’AAP.

Quel est le contact privilégié pour les questions de RCP/ notice / étiquetage dans le cadre des demandes d’AAP ?

Pour les demandes d’AAP pré-AMM, l’ANSM rend un avis sur le rapport bénéfice /risque accompagné des projets de RCP, notice et étiquetage. Au cours de l’instruction, des échanges peuvent donc se tenir directement entre ANSM et demandeurs sur ces documents, avec information de la HAS sans nécessairement passer par Sesame.

L’ANSM peut également modifier, à la demande du laboratoire ou de sa propre initiative, le RCP, la notice et

l’étiquetage d’un médicament après la décision d’AAP si les modifications sont nécessaires au vu de l’évolution des connaissances et qui ne portent pas sur l’indication thérapeutique.

Pour les AAP post-AMM, le RCP, la notice et l’étiquetage sont ceux approuvés dans le cadre de l’AMM.

En cours d’évaluation d’une AAP, à quel moment les textes relatifs au conditionnement sont-ils fournis au laboratoire, afin de permettre une mise à disposition rapide du médicament ?

L’information produit (RCP, notice, étiquetage), dans sa version définitive, pour une AAP pré-AMM n’est disponible que lors de la décision d’octroi de l’AAP par la HAS. Cependant, pour accélérer la mise à disposition du produit, l’ANSM transmet au laboratoire, en parallèle de la transmission de son avis à la HAS, le projet d’étiquetage qu’elle aura validé.

Comment sont formalisées les décisions d’AAP et à qui sont-elles adressées ?

Les décisions d’AAP sont octroyées par la HAS et comprennent les éléments suivants : l’avis conforme de l’ANSM en cas de demande d’AAP pré-AMM, le RCP/notice/étiquetage et le PUT-RD. Elles sont adressées au laboratoire via la plateforme Sésame, ainsi qu'au Ministère et, le cas échéant, à l’ANSM pour les demandes concernant les AAP pré-AMM.

Que se passe-t-il en cas de refus d’une AAP ou en l’absence de dépôt d’une demande d’AAP et quel impact sur les AAC ?

Pour être mis sur le marché français, un médicament doit bénéficier d’une AMM et d’une prise en charge correspondante. En l’absence d’accès précoce (refus ou absence de dépôt), mais en cas d’AAC préexistantes à la demande d’AAP, l’absence de demande d’AAP ou le refus d’une AAP ne fait obstacle ni au maintien d'une AAC en cours de validité ni à son renouvellement pendant un an (cf article D. 5121-74-1-1 du CSP) pour tenir compte de la situation particulière d'un patient donné (dans le cadre de poursuites de traitements uniquement).

Mise en œuvre des AAP

Quel est le délai de mise à disposition des produits après l’octroi d’une AAP ?

Le laboratoire doit mettre le médicament à disposition dans un délai de 2 mois après l’octroi d’une AAP.

Quel conditionnement est mis à disposition dans le cas d’une AAP pré AMM ?

Le laboratoire doit fournir le produit conformément aux annexes de l’AAP (notice/étiquetage). En particulier le projet d’étiquetage comporte au minimum les informations mentionnées à l’article R. 5121-144 du CSP et rédigées en français. En cas de difficultés, le laboratoire peut demander une dérogation d’étiquetage dans son dossier de demande d’AAP ; cette dérogation est évaluée par l’ANSM et transmise à la HAS avec son avis sur le rapport bénéfice /risque.

Quel conditionnement est mis à disposition dans le cas d’une AAP post-AMM ?

Le conditionnement commercial (conforme à l’AMM) doit être mis à disposition. En cas d’AAP pré AMM, ce conditionnement commercial doit être mis à disposition dans les 3 mois suivant l’AMM. En cas de difficultés, le laboratoire peut demander une dérogation à l’ANSM.

Pour une extension d’indication en accès précoce pré-AMM, un code CIP spécifique est-il octroyé ?

- Pour une demande d’AAP pré AMM pour un médicament ne disposant pas encore d’AMM: l’ANSM octroie un code CIP spécifique.
- Pour une demande d’AAP pré AMM pour un médicament disposant déjà d’une AMM (équivalent d’une extension

d’indication), l’ANSM n’octroie pas de nouveau code CIP. Le code CIP de l’AMM ou de la « blue box » est utilisé pour l’AAP, sauf si l’AAP concerne une nouvelle présentation non enregistrée dans l’AMM

Faut-il faire une déclaration de commercialisation pour un produit qui est mis à disposition dans le cadre d'un accès précoce post-AMM (AP2) ?

Une commercialisation dans le cadre d'un accès précoce post-AMM doit être déclarée à l'ANSM en application de l'article L. 5124-5 du code de la santé publique.

Comment constituer un stock de médicaments en AAP ?

Pour les médicaments faisant l’objet d’AAP, les laboratoires peuvent sous leur propre responsabilité approvisionner les PUI pour qu'elles disposent également de stocks.

Que se passe-t-il lors un médicament en AAP pre AMM obtient une AMM ?

Lorsqu’un médicament en AAP pre AMM qui ne disposait pas d’une AMM initiale obtient une AMM, le laboratoire en informe la HAS via la plateforme Sesame et demande la continuité de l’accès précoce à la suite de l'obtention de l'AMM (cf guide de dépôt). La HAS revoie le PUT en conséquence et modifie notamment si besoin le circuit de déclaration des cas de pharmacovigilance auprès des CRPV (cf Pharmacovigilance - Questions réponses - Accès dérogatoire aux médicaments non autorisés en France pour le traitement de pathologies graves).

Modifications des AAP

Quelles sont les modalités de mise à jour des annexes et du PUT-RD après l’octroi d’une AAP pré-AMM ?

Le laboratoire peut demander via Sesame une modification du PUT et /ou des annexes de l’AAP.

L’ANSM peut également modifier de sa propre initiative ou à la demande du laboratoire le RCP et la notice à l’exception de l’indication thérapeutique.

La HAS peut également modifier une AAP ou le PUT-RD à la demande du laboratoire, de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale.

Que se passe-t-il en cas de changement de titulaire du médicament disponible en AAP ?

En cas de transfert d'une AMM et qu'un nouveau titulaire des droits d'exploitation en France est désigné, ce dernier doit, pour l'accès précoce, notifier ce changement auprès de la HAS via la plate-forme Sesame et demander la modification de l’AAP, du PUT-RD et/ou du RCP, notice ou étiquetage.

Rapports périodiques de synthèse des AAP et résumés

Existe-t-il un modèle de rapport périodique de synthèse et de résumé ?

Les contenus du rapport périodique de synthèse des AAP et du résumésont définis dans des modèles disponibles sur le site internet de l’ANSM et sur celui de la HAS. Le rapport peut être rédigé en anglais mais le résumé est obligatoirement en français.

Quelle est la périodicité des rapports de synthèse ?

La périodicité des rapports de synthèse pour les AAP est définie par la HAS, sur proposition de l'industriel dans le dossier de demande d'AAP, cf guide de dépôt.

A qui s'adressent les résumés et où les consulter ?

Les résumés des rapports, une fois validés par l'ANSM et la HAS, sont adressés par le laboratoire aux prescripteurs, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres anti-poisons, pour information, selon une fréquence fixée dans le PUT-RD. Ces résumés sont également publiés sur les sites Internet de l'ANSM et de la HAS.

Promotion et communication aux professionnels de santé

A partir de quand la promotion d'un médicament faisant l'objet d'une AAP peut-elle débuter ?

Toute promotion d'un médicament en AAP avant son AMM est interdite. La promotion d'un médicament faisant l'objet d'une AAP est possible dès l'octroi de l'AMM et dans le respect des recommandations en vigueur de l'ANSM.

Quel est le circuit de validation des courriers d'information aux professionnels de santé et de la cible de diffusion en AAP pré-AMM et en AAP post-AMM ?

- AAP pré-AMM : tout courrier d'information non promotionnelle à destination des professionnels de santé, notamment le courrier de démarrage de l'AAP, est proposé par le laboratoire et soumis à la validation préalable de l'ANSM et de la HAS, via la plateforme Sésame. L'absence de réponse au terme d'un délai d'un mois suivant l'accusé réception du projet de communication vaut accord. La cible de diffusion doit être en accord avec les conditions de prescription définies dans le cadre de l'AAP et être pertinente au regard des professionnels de santé impliqués dans la gestion de l'AAP. Elle est limitée aux prescripteurs spécialistes et/ou habilités à prescrire dans la pathologie concernée par l'AAP et aux pharmaciens hospitaliers concernés.
- AAP post-AMM : Sauf s'il s'agit d'une information concernant la sécurité d'emploi, le laboratoire n'a pas d'obligation de soumettre de projet de communication dans le cadre d'un Accès Précoce post AMM. L'information dans ce cadre doit toutefois être décorrélée de la promotion au titre de l'AMM et doit conduire à consulter exclusivement le PUT-RD et autres documents (comme des MARRs) validés pour l'accès précoce.

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

On parle de PUT-« RD » dans le cadre des AAP et de PUT-« SP » dans le cadre des AAC et CPC mais l'objectif est le même : assurer la sécurité d'emploi des médicaments concernés par le biais du recueil de certaines informations sur les patients traités.

Comment optimiser la collecte de données pour les médicaments en accès dérogatoire et soumis à un PUT avec recueil de données ?

Lors de la mise en place d'un PUT avec recueil de données, les professionnels de santé sont tenus de participer à ce recueil conformément au II de l'article R. 5121-70 du CSP. Ce recueil est financé par les laboratoires. Une convention (cf modèle) entre le titulaire et l'établissement de santé est établie et définit les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données.

+

Pharmacovigilance - Questions réponses - Accès dérogatoire aux médicaments non autorisés en France pour le traitement de pathologies graves