

L'accès précoce aux produits de santé

Afin d'offrir aux patients un accès rapide aux innovations représentant une avancée thérapeutique majeure ou répondant à un besoin médical non couvert, différentes procédures permettent à l'ANSM d'encadrer et d'accompagner la mise à disposition de produits innovants de façon précoce, sûre et équitable.

2021 aura été marquée par l'entrée en vigueur le 1^{er} juillet de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments qui a simplifié le dispositif en mettant en place 2 régimes au lieu des 6 existants jusqu'à alors.

Par ailleurs, avec l'évolution de la réglementation européenne, l'ANSM s'est fortement impliquée pour être prête lors de la mise en service en janvier 2022 du portail européen sur les essais cliniques de médicaments (CTIS).

Enfin, l'expérimentation de l'usage médical du cannabis a été lancée en mars avec pour premier objectif d'évaluer la

COP 2019
2023

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

indicateur n°13

 **73** avis scientifiques européens attribués à la France [socle 60 - cible 80]^[62]

Contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé

indicateur n°16

 **194** dossiers traités par le guichet innovation en santé

faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients. Le second objectif est de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité de son utilisation dans un cadre médical en vue de déterminer si elle pourra, à terme, être généralisée.

Pour en savoir plus sur l'accès précoce aux produits de santé



Le Guichet innovation et orientation

VISIBILITÉ CROISSANTE DU GUICHET INNOVATION ET ORIENTATION : LES DEMANDES DES PROMOTEURS DÉPASSENT LES PRÉVISIONS

En 2021, le Guichet innovation orientation (GIO) a réceptionné et traité près de 280 demandes, soit une augmentation de 40% par rapport aux prévisions. Cet engouement des porteurs de projets montre à quel point ce service d'accompagnement au développement de produits de santé innovants était attendu et nécessaire. Il répond pleinement à deux enjeux principaux : transparence de l'accompagnement et accélération de l'accès à l'innovation pour les patients.

Conformément aux prévisions, la majorité des demandeurs sont issus du monde académique et des start up (80% des demandeurs) : la population ciblée par ce GIO a bien été touchée et l'accompagnement bénéficie à ceux

qui en ont le plus besoin. Les 20% restant sont des accompagnements de l'industrie pharmaceutique.

Les sollicitations portent aussi bien sur les aspects réglementaires que sur des aspects scientifiques. Plus de 100 demandes d'avis scientifiques et pré-soumissions de dossier ont été reçues en 2021.

Le double intérêt de cet accompagnement : échanger avec les porteurs de projets pour s'assurer qu'ils partent dans la bonne direction et leur expliquer ce qui est faisable et attendu de la part des autorités de santé. Le Guichet crée un cercle vertueux pour tous, permettant aux entreprises de développer leurs produits de la manière la plus efficace et courte possible, et accélérant ainsi l'accès à l'innovation, de manière sécurisée pour les patients.

Fort de ces résultats, l'Agence prévoit de renforcer l'offre d'accompagnement aux porteurs de projet.

[62] Nombre différent du nombre d'avis scientifiques européens rendus du fait du retrait ou du décalage sur 2022 de certains avis attribués en 2021.

Données 2021

277 demandes d'accompagnement réglementaire et scientifiques ont été reçues via le Guichet innovation et orientation de janvier à décembre 2021

36% des sollicitations correspondent à des demandes d'avis scientifiques et **64%** à des besoins d'accompagnement réglementaire.

80% des avis scientifiques et des accompagnements réglementaires ont été réalisés pour des start-up et des TPE. Les grandes entreprises n'ont été rencontrées que dans le cadre de pré-dépôts de dossiers complexes.

45% des demandes portent sur des dispositifs médicaux (dont 1/4 concernent des DM numériques), principalement des demandes de classification/qualification des DM mais également des demandes d'accompagnement réglementaire. Des demandes d'avis scientifiques ont également été sollicitées pour les DM mais dans une moindre mesure par rapport aux médicaments.

20% des demandes concernent les médicaments, principalement des demandes d'avis scientifiques (dont **28** concernaient des médicaments de thérapie innovante).

AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS

	2017	2018	2019	2020	2021
Avis européens rendus par l'EMA	630	634	674	766	853
Dont avis coordonnés par l'ANSM	57	79	76	66	73
	9%	12,4%	11,3%	8,6%	8,6%

Pour en savoir plus sur le Guichet innovation et orientation :



Les autorisations d'accès compassionnel et d'accès précoce

ENTRÉE EN VIGUEUR DE LA RÉFORME DES ACCÈS DÉROGATOIRES⁽⁶³⁾

L'année 2021 a été l'année d'un changement majeur pour les accès dérogatoires. Avec l'entrée en application au 1^{er} juillet 2021 de la LFSS 2021, les ATU nominatives sont devenues des autorisations d'accès compassionnel (AAC), les ATU de cohorte sont devenues des autorisations d'accès précoces (AAP) et les RTU sont devenues des cadres de prescription compassionnelle (CPC).

Désormais, si l'ANSM reste seule à évaluer les accès compassionnels (AAC et CPC), la HAS rend les décisions pour les AAP, après avis de l'ANSM pour les produits n'ayant pas encore d'AMM.

De plus, tous ces accès sont automatiquement pris en charge à compter de la décision, ce qui est inédit pour les CPC.

EXPLOSIONS DES DEMANDES D'AUTORISATIONS D'ACCÈS COMPASSIONNEL

En 2021, près de 52 000 AAC ont été délivrées, soit deux fois plus qu'en 2019.

Il est à noter que 5 produits éligibles à ces autorisations regroupent plus de la moitié des patients sous ATU/AAC : Mitosol (7 219 patients, 9 665 autorisations), PSMA-11 (2 559 patients, 2 876 autorisations), Marinol (1 709 patients, 2 984 autorisations), Epidyolex (1 501 patients, 4 104 autorisations) et Ciclograft (1 440 patients, 2 801 autorisations).

TRODELVY DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF : DE L'ACCÈS COMPASSIONNEL À L'ACCÈS PRÉCOCE⁽⁶³⁾

Le cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital avec une survie globale médiane de seulement 14,5 mois et un taux de survie à 5 ans de 11,3%. Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les traitements en seconde ligne et au-delà sont fondés principalement sur

⁽⁶³⁾ Lire aussi "Regards sur... Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants", page 102.

Renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (autorisation temporaire d'utilisation ATU)

indicateur n°15

**Non applicable**⁽⁶⁴⁾

Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutives d'une extension d'indications [socle 50 % - cible 80 %]

des monochimiothérapies dont l'efficacité est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes (environ 3 et 6 mois respectivement).

Le médicament Trodelvy, première molécule de la classe des anti-TROP2, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis depuis avril 2020 et a montré une amélioration de la survie globale chez les patientes traitées. En fin d'année 2020, l'ANSM a accordé 64 ATU "nominatives" de Trodelvy dans le traitement du cancer du sein triple négatif chez des patientes se trouvant en impasse thérapeutique.

Fin janvier 2021, après le rachat de la biotech Immunomedics, le laboratoire Gilead a indiqué que sa capacité de production était insuffisante et ne permettait pas de débiter de nouveau traitement en dehors des États-Unis. Afin d'assurer une continuité de prise en charge pour les femmes ayant déjà débuté le traitement, le laboratoire Gilead s'est engagé auprès de l'ANSM à honorer ces 64 demandes mais de nouvelles demandes ont dû être mises en suspens.

Le 4 mars 2021, le laboratoire Gilead a déposé une demande d'AMM en procédure accélérée pour le Trodelvy auprès de l'Agence Européenne du Médicament. À ce stade, compte tenu de la complexité de fabrication du Trodelvy et du nombre limité d'usines impliquées dans sa production, le laboratoire Gilead n'était pas en mesure d'envisager une mise à disposition en France ou en Europe avant l'obtention de l'AMM européenne d'ici la fin de l'année 2021. Cette situation était par ailleurs à l'origine d'un nomadisme médical avec des patientes partant chercher du Trodelvy en Allemagne dans des cliniques privées, sans garantie que le produit proposé en Allemagne soit bien du Trodelvy.

Le 4 mai 2021, Gilead informe l'ANSM de la possibilité de mettre en place 78 ATU nominatives simultanées à partir du 3 juin 2021. Le dispositif d'ATU nominatives mis en place alors était un système dit "roulant" permettant le transfert du traitement attribué à des femmes qui sont devenues inéligibles en raison de leur progression tumorale, à de nouvelles patientes.

Grâce à ce système dit "roulant", plus de 100 patientes ont pu bénéficier du Trodelvy en France jusqu'à l'octroi de l'accès précoce. Bien que la population cible estimée représente environ 1 500 femmes en France, ces quelques ATU nominatives supplémentaires constituaient un réel espoir.

Le 28 juillet 2021, le laboratoire Gilead a déposé une demande d'accès précoce pré-AMM auprès de l'ANSM et de la HAS dans l'objectif de mettre à disposition le produit à l'ensemble des femmes éligibles dès que les capacités de production le permettraient et sans attendre l'AMM. Le 2 septembre 2021, la HAS, sur avis favorable de l'ANSM, a autorisé l'accès précoce du Trodelvy. Cet accès a pu démarrer le 2 novembre 2021, soit presque un mois avant l'autorisation de la mise sur le marché par la Commission européenne le 22 novembre 2021.

Ces ouvertures d'accès compassionnel puis d'accès précoce ont pu être obtenues grâce aux actions conjointes des patientes, des professionnels de santé et de l'ANSM auprès du laboratoire.

IVG MÉDICAMENTEUSE EN VILLE AU-DELÀ DE 7 SEMAINES D'AMÉNORRHÉE**Mise en place d'un cadre de prescription compassionnelle et modification des conditions de prescriptions et de délivrance**

Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, le ministère des Solidarités et de la Santé a pris une série de dispositions afin de garantir une réponse aux demandes d'IVG. Durant la pandémie, il est en effet apparu nécessaire de réduire l'exposition des femmes au Covid-19 et de soulager les équipes hospitalières, en privilégiant la prise en charge des IVG en ville et par voie de téléconsultation.

Avant ces dispositions, les IVG médicamenteuses réalisées en ville (hors établissement de santé) n'étaient possibles que jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée [SA] incluses. Les IVG médicamenteuses des 8^e et 9^e SA devaient être réalisées en établissement de santé.

L'arrêté du 14 avril 2020 a permis de réaliser la consultation de prise de médicament par téléconsultation (avec délivrance en pharmacie d'officine des médicaments nécessaires) et a allongé les délais d'IVG médicamenteuse de 7 SA à 9 SA en dehors des établissements de santé.

Dans ce contexte, à la demande du ministère des Solidarités et de la Santé et après évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation du misoprostol, en association à la mifépristone, dans la prise en charge de l'IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, en établissement de santé ou en ville.

(64) Entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2021 : 7 ATUc d'extension d'indications pour 28 ATUc soit 25%. Depuis le 1^{er} juillet 2021 : mise en application de la réforme de l'accès précoce et accès compassionnel.

Deux protocoles sont proposés :

- une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sub-linguale ou jugale,
- une prise de 600 mg de mifépristone par voie orale suivie 24 à 48h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sub-linguale ou jugale.

Deux dosages différents d'utilisation pour la mifépristone sont donc laissés au choix des prescripteurs, afin de ne pas modifier leurs pratiques.

De plus, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance des AMM de la mifépristone et du misoprostol afin de permettre la délivrance de ces médicaments directement en pharmacie d'officine après une téléconsultation.

Pour en savoir plus sur les autorisations d'accès précoce et d'accès compassionnel



Données 2021

BILAN DES ATUn / AAC	2017	2018	2019	2020	2021	
					1 ^{er} semestre ATUn	2 nd semestre AAC
Octrois d'ATUn / AAC	22 295	21 633	26 528	40 437	25 575	25 521
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	253	217	227	266	284	
Patients inclus	16 621 dont 11 390 en initiation de traitement	15 987 dont 11 342 en initiation de traitement	NA ⁽⁶⁵⁾	23 347	28 876	

BILAN DES ATUc / AAP	2017	2018	2019	2020	2021	
					1 ^{er} semestre ATUc	2 nd semestre AAP (pré-AMM)
Nouvelles ATUc/avis ANSM AAP	11	20	20	37	27	7
Médicaments sous ATUc/AAP ayant obtenu l'AMM	8	16	14	20	22	
Patients inclus	8 250	5 642	3 766	7 300	Non disponible	

Depuis le 1^{er} juillet 2021, l'ANSM a rendu 8 avis : 7 avis favorables et 1 avis défavorable.

BILAN DES RTU / CPC

3 RTU ont été établies et 3 signalements⁽⁶⁶⁾ ont été reçus en 2021.

Le décret d'application concernant les cadres de prescription compassionnelle étant entré en vigueur en février 2022, leur nombre devrait augmenter en 2022.

⁽⁶⁵⁾ Année de création de la cellule ATUn, données non disponibles.

⁽⁶⁶⁾ Les CPC répondent à des signalements émis par des organismes certifiés. L'ANSM peut donner suite (ou pas) à ces signalements. Si une suite est donnée et le B/R présumé positif, un CPC peut être établi.

Expérimentation de l'usage médical du cannabis

EN MARS, LANCEMENT DE L'EXPÉRIMENTATION

L'expérimentation a débuté le 26 mars 2021 par la prescription de cannabis médical au premier patient au CHU de Clermont-Ferrand, en présence d'Olivier Véran, ministre des Solidarités et de la Santé. Prévue sur 24 mois, elle inclura 3 000 patients en file active au maximum, dans le cadre sécurisé mis en place par l'ANSM :

- l'initiation du traitement est strictement réservée aux médecins volontaires exerçant dans des structures de référence, essentiellement hospitalières,
- le suivi de tous les patients est sécurisé par la mise en place d'un registre national électronique,
- la délivrance est sécurisée par l'application de la réglementation des stupéfiants pour les médicaments, tous importés de fabricants étrangers et contrôlés par les laboratoires de l'Agence,
- tous les professionnels de santé inclus dans l'expérimentation doivent avoir reçu et validé une formation obligatoire.

Le cannabis médical peut être prescrit dans les indications suivantes : les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles, certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco résistantes, dans le cadre des soins de support en oncologie, dans les situations palliatives, dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Le traitement par cannabis médical est mis en place chez les patients qui ont déjà été traités par d'autres médicaments mais qui se sont révélés inefficaces ou mal tolérés.

Cette expérimentation prolonge les travaux initiés par l'ANSM dès 2018, avec la création d'un comité sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à

disposition du cannabis à usage thérapeutique en France. Cette réflexion s'est fondée sur des données scientifiques convergentes montrant un intérêt du cannabis dans le traitement de certains symptômes de différentes pathologies, une demande de plus en plus forte des patients et des professionnels de santé et la mise à disposition du cannabis à usage médical dans de nombreux pays.

Les travaux de l'Agence, menés en concertation avec les professionnels de santé et les patients, ont conclu qu'il était pertinent d'autoriser l'usage du cannabis médical dans certaines situations cliniques.

L'ANSM a donc souhaité la mise en place d'une expérimentation pour évaluer le cadre en situation réelle et recueillir ainsi les premières données françaises d'efficacité et de sécurité du cannabis médical. L'utilisation du cannabis en France pour cette expérimentation a été autorisée par la loi n°2019-1446 de financement de la sécurité sociale pour 2020 et le décret en Conseil d'État n°2020-1230 du 7 octobre 2020.

EN AOÛT, LA MISE À DISPOSITION DES SOMMITÉS FLEURIES

Disponibles depuis août, les sommités fleuries de cannabis médical peuvent être prescrites aux patients de l'expérimentation. Elles doivent être utilisées uniquement par vaporisation à l'aide d'un dispositif médical dédié et délivré par le pharmacien lors de la première délivrance de fleurs. La voie fumée est strictement interdite.

Cette forme pharmaceutique s'ajoute aux huiles de cannabis médical, mises à disposition depuis le début de l'expérimentation. Les sommités fleuries permettent, notamment, de traiter les accès douloureux aigus, des patients bénéficiant déjà d'un traitement "de fond" par les huiles.



EN NOVEMBRE, LE CAP DES 1 000 PATIENTS DÉPASSÉ

Au 20 décembre 2021, 1 110 patients étaient inclus dans l'expérimentation.

Tout au long de l'expérimentation, l'ANSM suit en continu son déroulé grâce au registre de suivi, aux échanges avec les professionnels de santé impliqués et au pilotage d'un comité mensuel scientifique temporaire de suivi composé de patients, de médecins et de pharmaciens. Des ajustements sont réalisés au fil de l'eau, tenant compte des remarques des professionnels de santé et des patients, notamment l'allègement de la formation et la modification des critères d'inclusion pour certaines indications^[67].

Six mois avant la fin de l'expérimentation, un rapport sera rendu au gouvernement afin de l'évaluer et de définir les conditions d'une généralisation de l'usage médical du cannabis.

TOUT AU LONG DE CETTE EXPÉRIMENTATION : UNE MOBILISATION DE L'ANSM

Pour mettre en œuvre cette expérimentation, l'ANSM s'est appuyée sur de multiples équipes internes, faisant intervenir notamment, en sus de l'équipe métier dédiée et de la

direction de la communication et de l'information, les juristes, les spécialistes des marchés, de l'informatique, des contrôles, de l'inspection. Cette mobilisation collégiale s'est particulièrement illustrée à travers :

- la création d'un dispositif de formation des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) sur une plateforme en e-learning,
- un marché pour l'élaboration d'un registre de suivi de l'expérimentation^[68],
- un appel à candidatures pour la fourniture des médicaments et leur distribution en France,
- un marché pour l'acquisition des vaporisateurs pour les sommités fleuries de cannabis,
- le contrôle en laboratoire des différents produits sélectionnés pour en vérifier la qualité,
- le contrôle de l'intégralité des lots utilisés, afin de s'assurer de la conformité des principaux paramètres de qualité aux engagements des fournisseurs. Ainsi, au total, une cinquantaine de lots ont été analysés en 2021. Cette approche sera maintenue tout au long de l'expérimentation et sera même étendue à d'autres paramètres de qualité, définis selon le type de produit (microbiologique par exemple).

[67] Lire aussi "Culture en France du cannabis à usage médical : création d'un comité scientifique temporaire afin de définir les spécifications de production", page 28.

[68] Lire aussi "Cannabis médical : lancement d'un registre national électronique de suivi de l'expérimentation", page 130.

Données 2021

AU 15 DÉCEMBRE 2021

1 098 patients inclus dans l'expérimentation avec 833 encore suivis dans les indications suivantes :

387	pour douleurs neuropathiques
154	dans la spasticité dans la sclérose en plaques
143	dans l'épilepsie réfractaire
62	dans les symptômes rebelles en oncologie
54	dans les situations palliatives
33	dans la spasticité hors sclérose en plaques



530	Médecins dans les structures de référence
338	Pharmaciens de pharmacies à usage intérieur
303	Pharmaciens d'officine
76	Médecins libéraux
55	Référents CRPV
25	CEIP

243

structures de références volontaires engagées dans l'expérimentation dont **141** ayant inclus au moins un patient

Pour en savoir plus sur l'expérimentation
de l'usage médical du cannabis

