

## 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.

En 2022, l'Agence a participé à la deuxième phase du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés lancé par le réseau européen d'innovation et a continué la mise en application de la réforme des accès dérogatoires. L'année a également été marquée par la remise des rapports d'évaluation sur l'expérimentation de l'usage médical du cannabis et par la prolongation d'une année de cette expérimentation.

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

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p>

## LE GUICHET INNOVATION ET ORIENTATION

### La phase 2 du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés est lancée

---

Le réseau européen d'innovation (*EU Innovation Network*, EU IN) mis en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les chefs des agences sanitaires de l'UE (*Heads of Medicines Agencies*, HMA) a initié la deuxième phase du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés (*simultaneous national scientific advice*, SNSA).

Le Guichet Innovation et Orientation (GIO) de l'ANSM participe activement à ce programme.

Les SNSA sont utiles lorsqu'un demandeur souhaite obtenir simultanément un avis scientifique national de la part de plus d'une autorité nationale compétente. Le format est conçu pour améliorer la qualité et la cohérence de ces avis.

La phase 2 du projet, qui doit durer deux ans jusqu'en 2024, s'adresse tout particulièrement aux porteurs de projets ayant trait à la recherche translationnelle dans le développement des médicaments de demain. L'objectif poursuivi est de leur permettre d'obtenir plus facilement des avis scientifiques relatifs aux essais cliniques de la part des autorités nationales compétentes des États membres où l'essai clinique sera mis en œuvre.

### Autre fait marquant

---

- **Guichet innovation et orientation (GIO) : deux ans déjà pour cet outil d'accompagnement des porteurs d'innovation**

Depuis son ouverture en septembre 2020, il a accompagné plus de 700 porteurs de projets et les demandes ont largement dépassé les prévisions. Cet intérêt des porteurs de projets montre que ce service de conseil en amont du développement de produits de santé innovants était attendu.

<https://ansm.sante.fr/actualites/guichet-innovation-et-orientation-gio-deux-ans-deja-pour-notre-outil-daccompagnement-des-porteurs-dinnovation>

## DONNÉES 2022

- De janvier à décembre 2022, **337** demandes d'accompagnement réglementaire et scientifiques ont été reçues via le Guichet innovation et orientation ;
- **34 %** des sollicitations correspondent à des demandes d'avis scientifiques et **66 %** à des besoins d'accompagnement réglementaire ;
- Dans **83 %** des cas, les avis scientifiques et les accompagnements réglementaires ont été réalisés pour des start-up et des TPE, les grandes entreprises n'ayant été rencontrées que dans le cadre de pré-dépôts de dossiers complexes ;
- **46 %** des demandes portent sur des dispositifs médicaux (dont ¼ 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 23 concernaient des médicaments de thérapie innovante).

### Avis scientifiques européens rendus pour des médicaments

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Avis européens rendus par l'EMA</b>	634	674	766	853	<b>833</b>
<b>Dont avis coordonnés par l'ANSM</b>	79	76	66	73	<b>101</b>
	12,4 %	11,3 %	8,6 %	8,6 %	<b>12,12%</b>

#### Pour en savoir plus sur le Guichet innovation et orientation :

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio>

### Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
<b>13</b>	Nombre d'avis scientifiques européens attribués à la France	60 avis	80 avis	101 avis	-
<b>16</b>	Taux de progression du nombre de dossiers traités par le guichet innovation en santé	-	Progression du nombre de dossiers traités	+4 %	337 demandes reçues et 290 dossiers traités (279 en 2021)

# LES AUTORISATIONS D'ACCÈS COMPASSIONNEL ET D'ACCÈS PRÉCOCE

## La mise en application de la réforme des accès dérogatoires se poursuit

Avec l'entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires en juillet 2021 et l'intégration de la Haute Autorité de santé (HAS) dans le processus d'évaluation pour l'accès précoce, l'ANSM a su adapter son fonctionnement interne entre le pilotage stratégique et le pilotage opérationnel, en intégrant la HAS et la Direction de la sécurité sociale (DSS) dans l'évaluation.

L'ensemble des modes opératoires et les documents de référence ont été revus. Parallèlement, un processus commun entre la HAS et l'ANSM a été mis en place et un référentiel unique a été créé sur le site de l'ANSM ainsi qu'une foire aux questions.

La sortie du décret sur le Cadre de prescription compassionnelle (CPC) en février 2022 a également permis de poser les bases de fonctionnement, de suivi et de pilotage des signalements reçus.

Enfin, des retours d'expérience ont été conduits avec les parties prenantes afin d'identifier les forces et les faiblesses de la réforme permettant ainsi d'optimiser nos modes de fonctionnements internes mais également de remonter au ministère certains axes d'amélioration à prévoir dans la prochaine LFSS.

## Des demandes d'autorisations d'accès compassionnels (AAC) en constante augmentation

L'année 2022 a été une année record en termes d'AAC, avec 64 307 demandes d'AAC reçues et 63 340 délivrées (pour 27 427 patients).

Fait à souligner, près de 60 % des AAC délivrées concernent dix produits, avec comme trio de tête Mitosol (9 795 AAC délivrées), puis Evusheld - un produit contre le Covid-19 - (6 728 AAC délivrées) et Epidyolex (5 055 AAC délivrées). Les deux derniers sont désormais sortis du système des AAC, après avoir obtenu en 2022 une AMM.

## Un cadre de prescription compassionnelle mis en place pour Kaftrio et Kalydeco dans la mucoviscidose

Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) est une trithérapie associant trois molécules ayant un effet modulateur sur les protéines CFTR défectueuses responsables de la mucoviscidose.

Kaftrio associé à Kalydeco (ivacaftor), a obtenu une AMM Européenne en 2020 dans l'indication du traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Saisie par l'association Vaincre la Mucoviscidose et le Centre de référence de la mucoviscidose, l'ANSM a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC)<sup>50</sup> qui permet d'utiliser les médicaments Kaftrio et Kalydeco en association, dans un cadre sécurisé pour traiter certains patients atteints de mucoviscidose qui, à ce jour, ne sont pas couverts par les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments et pour lesquels il existe un besoin thérapeutique urgent.

Le CPC est entré en vigueur le 20 mai 2022. Il permet aux patients âgés de 12 ans et plus qui ne sont pas porteurs de la mutation F508del et qui présentent une atteinte respiratoire sévère (VEMS < 40 % de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers une greffe pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme, d'avoir accès à ce traitement.

Dans le cadre de ce CPC, parmi les 84 premiers patients inclus avec une atteinte pulmonaire sévère, Kaftrio a été efficace pour 54 % d'entre eux selon l'association Vaincre la mucoviscidose. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del bénéficiant actuellement de Kaftrio dans le cadre de son AMM.

Compte tenu d'autres résultats positifs issus de ce CPC, un élargissement du CPC est envisagé pour 2023.

---

<sup>50</sup> <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-comprime-pellicule-kalydeco-150-mg-comprime-pellicule>

## Bilan des ATU nominatives et des AAC

	2018 (ATUn)	2019 (ATUn)	2020 (ATUn)	2021		2022 (AAC)
				1 <sup>er</sup> semestre (ATUn)	2 <sup>e</sup> semestre (AAC)	
<b>Octrois d'ATUn et d'AAC</b>	21 633	26 528	40 437	25 575	25 521	<b>63 340</b>
<b>Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an</b>	217	227	266	284		<b>293</b>
<b>Patients inclus</b>	15 987 dont 11 342 en initiation de traitement	NA <sup>51</sup>	23 347	28 876		<b>27 427</b>

## Bilan des ATU de cohorte et des AAP

	2018 (ATUc)	2019 (ATUc)	2020 (ATUc)	2021		2022 (AAP)
				1 <sup>er</sup> semestre ATUc	2 <sup>e</sup> semestre AAP	
<b>Nouvelles ATUc / avis ANSM AAP</b>	20	20	37	27	7	<b>30</b>
<b>Médicaments sous ATUc / AAP ayant obtenu l'AMM</b>	16	14	20	22		<b>21</b>
<b>Patients inclus</b>	5 642	3 766	7 300	Non disponible		Non disponible

## Bilan des RTU / CPC

Quatre CPC ont été établis, trois ont été renouvelés.

**Pour en savoir plus sur les autorisations d'accès précoce et d'accès compassionnel :**  
<https://ansm.sante.fr/page/faire-une-demande-dacces-derogatoire>

<sup>51</sup> Année de création de la cellule ATUn, données non disponibles.

## Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
15A	Demandes d'autorisations d'accès précoces : taux de respect des délais de traitement	≥ 90 %	100 %	65 %
15B	Demandes d'autorisations d'accès compassionnels : taux de progression des délais de traitement	≥ 90 %	100 %	98 %
15C	Cadres de prescription compassionnelle : taux de respect des délais de gestion	≥ 90 %	100 %	25 %

### Explications qualitatives :

L'indicateur N°15 (Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutive d'une extension d'indication) a évolué en conséquence de la mise en application de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments. Effective depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, cette réforme a remplacé les 6 régimes existants par 2 dispositifs nouveaux : l'un pour l'accès précoce et l'autre pour l'accès compassionnel. L'indicateur a ainsi été substitué par le taux de respect des délais moyens de traitement selon les nouveaux dispositifs d'accès précoce et de prise en charge compassionnelle.

Les nouveaux délais de traitement de dossier à respecter proposés sont les suivants :

- Demandes d'autorisations d'accès précoces (AAP) ≤ 60 jours ;
- Demandes d'autorisations d'accès compassionnels (AAC) ≤ 48h ;
- Cadres de prescription compassionnelle (CPC) ≤ 150 jours en étant en mesure de décrire les délais imputables à l'ANSM et ceux imputables aux industriels.

**Pour l'Indicateur 15a :** 22 sur 34 instructions ont respecté les délais. A noter que le délai moyen est de 58 jours, soit sous le délai-cible de 60 jours.

**Pour l'indicateur 15b :** 84% des traitements sont automatisés – 27 427 patients ont bénéficié d'une AAC.

**Pour l'indicateur 15c :** 4 CPC établis, dont 1 en moins de 150 jours (Kaftrio-Kalydeco en 97 jours). Pour les 3 autres (Gymiso, Lutathera et Thalidomide), les signalements ont été reçus avant la loi 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021. De ce fait, les décisions ne pouvaient être signées qu'après la publication du décret relatif aux CPC du 11 février 2022 portant application de la loi pré-citée. Cela a entraîné 14 mois environ de temps d'arrêt.

# EXPÉRIMENTATION DE L'USAGE MÉDICAL DU CANNABIS

## L'ANSM transmet à la Direction générale de la santé l'évaluation de l'expérimentation

En septembre 2022, l'ANSM a transmis à la Direction générale de la santé les trois volets de l'évaluation de l'expérimentation du cannabis médical :

- **Le rapport d'évaluation du registre de suivi de l'expérimentation**

Cette évaluation a porté sur la faisabilité du circuit de prescription et de délivrance (objectif principal) et sur le recueil des données d'efficacité (objectif secondaire). Il conclut que le circuit de mise à disposition du cannabis médical est réalisable et sécurisé. Pour les indications avec un nombre de patients suffisant, les résultats sur les premières données d'efficacité sont encourageants dans la plupart de ces indications et des améliorations significatives sont rapportées, notamment dans les douleurs et la spasticité. En revanche, le rapport constate un relais limité par les médecins généralistes puisque seuls 10 % des patients en bénéficient.

Dans le cadre de la prolongation d'un an de l'expérimentation, un rapport d'évaluation complémentaire est prévu en septembre 2023.

- **Le rapport de pharmacovigilance (PV) et d'addictovigilance (AV)**

Le suivi de PV et AV de l'usage médical du cannabis dans l'expérimentation a été réalisé par le CRPV de Lyon et le CEIP de Lyon et a fait l'objet d'une présentation et d'une discussion lors d'un comité scientifique permanent mixte mis en place par l'ANSM. Il montre un profil de sécurité attendu et conforme, par comparaison aux médicaments à base de cannabis déjà commercialisés dans d'autres pays, notamment, aux données bibliographiques et aux données d'addictovigilance sur le cannabis récréatif. Peu d'effets indésirables graves ont été rapportés. Ces effets indésirables, qui font l'objet d'une surveillance particulière, sont :

- les troubles neurologiques (aggravation d'épilepsie),
- les troubles psychiatriques (dépression, risque d'intoxication médicamenteuse volontaire),
- les troubles gastro-intestinaux,
- les troubles cardiovasculaires,
- le risque d'interaction médicamenteuse.

Un rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance sera réalisé pour l'année supplémentaire de l'expérimentation.

- **Le rapport d'une enquête d'opinion auprès des patients de l'expérimentation**

Les patients indiquent être satisfaits de leur prise en charge pendant l'expérimentation (note : 8,2/10) et 93 % indiquent être favorables à la généralisation, y compris parmi ceux qui ont arrêté l'expérimentation.

## L'ANSM rend son avis technique pour encadrer la production française de cannabis médical

Le décret en Conseil d'État relatif au cannabis médical (n°2022-194 du 17/02/2022) va permettre sa culture en vue de la création d'une filière de production française. Dans ce cadre, des textes d'applications sont à prendre, notamment un arrêté du ministre chargé de la Santé qui doit préciser les spécifications des médicaments à base de cannabis à usage médical, pris sur proposition de la directrice générale de l'ANSM.

Pour rendre son avis technique, l'ANSM a créé un comité scientifique temporaire (CST) « Culture en France du cannabis à usage médical - Spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament ». Ce comité a regroupé des personnes qualifiées et des représentants des ministères concernés dont le ministère de la Santé et de la Prévention et le ministère de l'Agriculture. Le CST s'est réuni cinq fois, du 18 février au 8 juin 2022. Ses travaux ont permis de faire une proposition de texte portant sur les exigences concernant les extraits et les produits finis, les formes pharmaceutiques des médicaments à base de cannabis, les critères de qualité pharmaceutique ainsi que les contrôles nécessaires.

L'ANSM a transmis l'avis final à la Direction générale de la santé en août 2022.

Seule l'entrée en vigueur des arrêtés d'application pourra permettre la culture du cannabis à usage médical en France et la production de médicaments en contenant.

<https://ansm.sante.fr/actualites/culture-en-france-du-cannabis-medical-fin-des-travaux-du-comite-scientifique-temporaire>

### L'expérimentation de l'usage médical du cannabis est prolongée d'un an

---

L'article 30 ter du projet de Loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 a prolongé l'expérimentation jusqu'au 26 mars 2024. Cette année supplémentaire permettra d'une part de recueillir des données complémentaires chez les patients traités et d'autre part d'améliorer l'adhésion et la participation des médecins généralistes à la prescription du cannabis médical pour renforcer le relais de la prise en charge des patients de l'hôpital vers la ville.

### DONNÉES 2022

Depuis le début de l'expérimentation, **2 296 patients** ont été inclus dans l'expérimentation au 13 décembre 2022, avec 1 526 patients toujours suivis dans les indications suivantes :

- 833 pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 226 pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 181 dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 114 en situation palliative ;
- 111 en oncologie ;
- 61 sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

**1 654 professionnels de santé** sont inscrits dans l'expérimentation, dont :

- 478 médecins de structures de référence ;
- 392 pharmaciens de pharmacies à usage intérieur ;
- 643 pharmaciens d'officine ;
- 135 médecins relais de ville ;
- 70 référents CEIP-A/CRPV.

**313 structures de référence volontaires** sont engagées dans l'expérimentation, dont 192 ayant inclus au moins un patient.

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

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>