

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 2023, l'ANSM a notamment coordonné 85 avis scientifiques au sein du Scientific Advice Working Party (SAWP) de l'Agence européenne du médicament (EMA).

Face à l'augmentation des médicaments de thérapie innovante, le guichet innovation et orientation (GIO) de l'ANSM a également renforcé son rôle en accompagnant la recherche et en fournissant des avis scientifiques et un soutien réglementaire.

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

Le rôle du GIO face aux médicaments de thérapie innovante

Alors que le nombre de médicaments de thérapie innovante (MTI) en cours de développement est en constante augmentation, et que l'EMA s'attend à devoir évaluer un nombre significatif de demandes d'autorisations de mise sur le marché centralisées (AMM_C) pour ce type de médicaments à l'horizon 2025, le GIO confirme son rôle et son expertise dans l'accompagnement de la recherche translationnelle et clinique en direction des start-up et des centres académiques impliqués en France. Ainsi, le nombre d'avis scientifiques sur ces thèmes a augmenté de près de 50 % en 2023. Le GIO assure également une activité d'accompagnement réglementaire prisée pour ce type de produit tout en assurant son rôle d'autorité compétente pour l'utilisation d'OGM sur les sites de la recherche (hôpital, centre de recherche, etc.).

La participation de l'ANSM au comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) et au groupe de travail consultatif sur les avis scientifiques (SAWP)

L'Agence européenne du médicament (EMA), sur la base de l'expertise du comité des médicaments de thérapie innovante (Committee for Advanced Therapies – CAT), a recommandé l'approbation du premier médicament de thérapie génique utilisant la nouvelle technologie d'édition de gènes CRISPR/Cas9 *ex vivo*. Il s'agit de Casgevy (exagamglogène autotemcel), indiqué dans le traitement de la bêta-thalassémie dépendante des transfusions et de la drépanocytose sévère, chez les patients âgés de 12 ans et plus, pour lesquels une transplantation de cellules souches hématopoïétiques est appropriée, mais sans donneur disponible.

L'ANSM a été coordinateur de 85 avis scientifiques du groupe de travail consultatif sur les avis scientifiques (Scientific Advice Working Party - SAWP) de l'EMA. Ce groupe est un groupe multidisciplinaire de l'EMA qui coordonne les conseils scientifiques et d'assistance en matière de protocoles d'étude auprès des parties prenantes. Il est composé de représentants du comité des médicaments orphelins (COMP), du comité pédiatrique (PDCO), du comité des thérapies innovantes (CAT) et d'un membre du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Une représentation équitable des domaines d'expertise tels que la sécurité non-clinique, la pharmacocinétique, la méthodologie et les statistiques, les domaines thérapeutiques comme la cardiologie, l'oncologie, le diabète, les troubles neurodégénératifs et les maladies infectieuses, est assurée parmi les membres.

Pour en savoir plus :

- <https://www.ema.europa.eu/en/scientific-advice-working-party>
- <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>

DONNÉES 2023

- De janvier à décembre 2023, **377** demandes d'accompagnement réglementaire et scientifiques ont été reçues via le guichet innovation et orientation
- **35 %** des sollicitations correspondent à des demandes d'avis scientifiques et **65 %** à des besoins d'accompagnement réglementaire
- Dans **73 %** des cas, les avis scientifiques et les accompagnements réglementaires ont été réalisés pour des promoteurs académiques, des start-up et des TPE
- **27 %** sont des demandes émanant de grandes entreprises, mais essentiellement dans le cadre de pré-dépôts de dossiers complexes. Cette part est en augmentation
- **44 %** des demandes portent sur des dispositifs médicaux (dont un quart 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 émises pour les DM mais dans une moindre mesure par rapport aux médicaments
- **36 %** des demandes concernent les médicaments, principalement des demandes d'avis scientifiques (dont 36 concernaient des médicaments de thérapie innovante, une progression de 50 % en une année)
- Enfin, **20 %** des demandes concernent les enjeux portant sur la mise en œuvre de la recherche en France (par exemple, lorsque celle-ci ne porte pas directement sur le produit de santé mais concerne les activités à risque biologique et toxique entrant dans le champ de compétence de l'ANSM)

Nombre de demandes d'accompagnement réglementaire et scientifiques reçues via le guichet innovation et orientation

2020 (septembre à décembre)	2021	2022	2023
124	277	337	377

Avis scientifiques européens rendus pour des médicaments

	2019	2020	2021	2022	2023
Avis européens rendus par l'EMA	674	766	853	833	717
Dont avis coordonnés par l'ANSM	76	66	73	101	85
	11,3 %	8,6 %	8,6 %	12,12 %	11,9 %

Pour en savoir plus sur le guichet innovation et orientation :

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

LES DÉCISIONS D'ACCÈS DÉROGATOIRES : ACCÈS COMPASSIONNEL, ACCÈS PRÉCOCE ET CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un bilan à deux ans positif

Mise en place le 1^{er} juillet 2021, l'autorisation d'accès précoce (AAP) permet aux patients un accès rapide, remboursé, à des médicaments qui ne sont pas encore autorisés ou pris en charge dans le droit commun. Ces autorisations d'accès précoce sont accordées par la HAS, à la suite d'un avis conforme de l'ANSM relatif à la présomption d'efficacité et de sécurité des produits ou d'une autorisation de mise sur le marché. Elles concernent des médicaments présumés innovants qui répondent à des besoins thérapeutiques non couverts, destinés à des patients atteints de maladies graves, rares ou invalidantes, dont le traitement ne peut être différé.

Le dispositif d'autorisation d'accès précoce, qui a déjà bénéficié à plus de 100 000 patients, est sollicité par les industriels avec un nombre de dossiers déposés auprès de la HAS qui augmente chaque trimestre. Cette augmentation est surtout liée aux demandes d'AAP en post-AMM.

Pour l'ANSM, on constate une diminution d'environ 15 % des demandes en pré-AMM. En 2023, l'ANSM a rendu ses avis dans un délai moyen de 60 jours, conformément à son engagement vis-à-vis de la HAS.

Dans le cadre des AAP pré-AMM, sur les 65 avis rendus par l'ANSM depuis juillet 2021, 74 % des demandes ont également reçu un avis positif de la HAS, permettant ainsi aux produits innovants de profiter de ce dispositif dérogatoire.

Dans le cadre du développement de ces spécialités, il est important de noter que suite à l'accès précoce, 79 % des demandes ont fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

Il a également été constaté que l'autorisation d'accès précoce permet de bénéficier d'une prise en charge d'un traitement pour les patients, en moyenne, 9 mois avant son inscription sur les listes de remboursement.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/autorisation-dacces-precoce-aux-medicaments-un-bilan-a-deux-ans-positif>

Accès compassionnel : une nouvelle version d'e-saturne

Une nouvelle version de l'application e-saturne a été publiée le 18 avril 2023. Grâce à une sécurité renforcée, un accès élargi et une interface graphique renouvelée, l'application s'est adaptée pour simplifier son utilisation et faciliter la démarche de demande d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) par les professionnels de santé. Cette nouvelle version permet aussi une meilleure gestion de l'outil et un meilleur suivi des indicateurs.

Ces évolutions résultent des remarques et demandes rapportées directement par les utilisateurs d'e-saturne.

Les principales nouveautés :

- Accès simplifié grâce à la connexion e-CPS. La connexion e-CPS renforce également la sécurité et offre la possibilité aux internes en pharmacie de se connecter ;
- Recherche facilitée pour trouver plus rapidement des informations sur les produits présents dans le référentiel des accès dérogatoires, telles que le nom de marque, la DCI, l'indication, etc. ;
- Notification reçue par les professionnels de santé pour anticiper les renouvellements d'AAC par mail ;
- Alerte au cours d'une demande d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) indiquant que le produit dispose d'une autorisation d'accès précoce (AAP) ou d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), directement via e-saturne ;

- Identification rapide des actions à mener par le professionnel grâce aux dossiers visibles depuis la page d'accueil (système de « bannettes ») : demandes à traiter, à renouveler, en brouillon ou en cours de traitement à l'ANSM, mais aussi réponses à apporter, etc.

Différents outils d'aide à l'utilisation (guides et vidéos) ont été mis à disposition des pharmaciens et des prescripteurs hospitaliers.

Depuis la réforme de 2021, le nombre de demandes d'AAC semble se stabiliser, avec une baisse relative d'environ 10 % en 2023, probablement liée à l'obtention d'AMM pour des produits Covid-19 qui étaient fortement demandés en AAC.

Le nombre de spécialités mises à disposition dans le cadre des accès compassionnels reste relativement constant, avec 373 spécialités en AAC en 2023.

Grâce à la nouvelle version d'e-saturne, l'automatisation du traitement des demandes répondant aux critères d'octroi définis dans le référentiel a permis d'en délivrer instantanément 86 %, facilitant ainsi le travail des prescripteurs et des pharmaciens de PUI (pharmacie à usage intérieur).

En ce qui concerne les autres demandes ne répondant pas à ces critères, soit près de 9 000 AAC en 2023, une décision a été rendue dans un délai moyen de 3 jours.

Pour en savoir plus et consulter les outils : <https://ansm.sante.fr/actualites/acces-compassionnel-une-nouvelle-version-de-saturne-lapplication-de-demande-dautorisation-pour-les-professionnels-arrive-courant-avril>

Accès précoce pour Jemperli dans le cancer de l'endomètre

Depuis le 23 octobre 2023, le médicament Jemperli (dostarlimab) est disponible en accès précoce pour les femmes qui présentent un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant. Cette mise à disposition fait suite à la décision d'autorisation d'accès précoce (AAP) octroyée le 27 septembre par la HAS pour une durée de 12 mois, suite à l'avis positif de l'ANSM. Celui-ci était en faveur d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité de Jemperli dans cette indication.

Plus précisément, Jemperli est indiqué en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patientes de plus de 18 ans atteintes d'un cancer de l'endomètre et candidates à un traitement systémique.

Seuls les spécialistes en oncologie et les médecins compétents en cancérologie peuvent prescrire Jemperli selon ces indications précises. Ils remettent alors à la patiente une « carte patient » qu'elle doit conserver pendant toute la durée de son traitement. Cette carte patient reprend les informations importantes de la notice du médicament et détaille la conduite à tenir en cas de symptôme évocateur d'un effet indésirable d'origine immunologique, tel que : pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, endocrinopathies (hypo- ou hyperthyroïdie, thyroïdite, hypophysite, diabète sucré de type 1, acidocétose diabétique, insuffisance surrénalienne), néphrite, réactions cutanées, arthralgie ou autres. La liste détaillée figure dans la notice.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/acces-precoce-pour-jemperli-dans-le-cancer-de-lendometre>

Cadre de prescription compassionnelle pour Kaftrio et Kalydeco pour traiter la mucoviscidose

Depuis le 1^{er} juin 2023, le cadre de prescription compassionnelle (CPC) associant les médicaments Kaftrio et Kalydeco a été étendu aux patients atteints de mucoviscidose non porteurs d'une mutation F508del, dès l'âge de 6 ans et quel que soit le degré de sévérité de la maladie. Le traitement n'est pas indiqué chez les patients qui présentent 2 gènes mutés prédictifs de l'absence de synthèse de la protéine CFTR.

Il est toujours recommandé que la prescription du traitement soit soumise à l'avis du centre coordinateur du centre de référence maladies rares (CRMR) mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR, selon la pratique clinique actuelle, et que les patients traités dans le cadre de ce CPC soient inscrits dans le registre français de la mucoviscidose.

Pour en savoir plus et accéder au protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) : <https://ansm.sante.fr/actualites/mucoviscidose-de-nouveaux-patients-vont-pouvoir-beneficier-de-lassociation-des-medicaments-kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-et-kalydeco-150-mg>

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

Toutes nos données sur l'accès compassionnel, l'accès précoce et le cadre de prescription compassionnelle sont à retrouver en annexe 9 page 159.

L'EXPÉRIMENTATION DE L'USAGE MÉDICAL DU CANNABIS

Évaluation de l'expérimentation, rendu des rapports au Parlement

L'expérimentation du cannabis médical a débuté le 26 mars 2021 avec l'objectif principal d'évaluer la faisabilité du circuit de sa mise à disposition pour les patients. Elle permet de mettre à disposition des médicaments à base de cannabis pour 3 000 patients en file active dans un cadre sécurisé et contrôlé, de tester les conditions d'utilisation en vie réelle ainsi que de recueillir des données d'efficacité et de tolérance.

Cette expérimentation a fait l'objet de plusieurs rapports d'évaluation.

En 2022, la première évaluation portait sur la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical et les premières données d'efficacité en vie réelle. Elle a été réalisée grâce à un registre électronique colligeant les données de tous les patients (données de prescription, délivrance et échelles d'évaluation clinique). Elle a montré un circuit adapté et réalisable, des données d'efficacité encourageantes pour les différentes indications, relevant toutefois une participation modérée des médecins généralistes.

La 2^e évaluation, une enquête de pharmacovigilance et addictovigilance, a montré un profil de sécurité attendu, avec peu de cas graves et pas de problématiques d'addiction, d'abus et de détournement avec le cannabis médical.

La 3^e évaluation, une enquête sur les parcours et perceptions des patients, a notamment montré que 93 % des patients de l'expérimentation indiquent être favorables à la généralisation et donne une note de satisfaction pour la prise en charge de 8,2/10.

En 2023, une évaluation complémentaire portant sur une période plus longue et sur une cohorte élargie de patients a été transmise au ministère de la Santé, puis au Parlement.

Elle a confirmé l'efficacité du cannabis médical dans toutes les indications de l'expérimentation et également que cette efficacité se prolongeait jusqu'à plus de 18 mois après l'introduction du traitement chez certains patients. Le relais par la médecine de ville reste limité, même si plus de médecins généralistes ont participé (10 %). Les données d'addictovigilance et de pharmacovigilance recueillies ont confirmé le profil de sécurité évalué en 2022, ainsi que l'absence d'usage détourné ou abusif de ces médicaments.

Future généralisation du cannabis médical

La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2024 du 26 décembre 2023 prévoit les modalités d'entrée dans le droit commun des médicaments à base de cannabis médical qui disposeront d'un statut spécifique, avec une autorisation d'utilisation pour une période temporaire de 5 ans, délivrée par l'ANSM au plus tard le 31 décembre 2024. L'autorisation sera notamment assortie de l'obligation de mise en place d'un recueil de données de suivi des patients traités, dont les modalités sont fixées par l'ANSM. Un décret en Conseil d'État viendra préciser les différents éléments relatifs à ce statut.

Une période de transition, du 27 mars jusqu'au 31 décembre 2024 au plus tard, permettra d'assurer la continuité de traitement des patients inclus dans l'expérimentation. Elle sera limitée aux seuls patients déjà inclus au 26 mars 2024, ainsi qu'aux médicaments déjà utilisés pendant l'expérimentation, à l'exception des fleurs de cannabis.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-medical-point-detape-sur-la-derniere-annee-de-l'experimentation-et-larrivee-de-medicaments-a-base-de-cannabis>
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

DONNÉES 2023

3 027 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation, avec **1 828 patients** toujours traités :

- 1 077 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 255 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 158 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 141 patients en situation palliative ;
- 133 patients en oncologie ;
- 64 patients pour spasticité douloureuse des pathologies du système nerveux central hors SEP.

1 132 patients ont quitté l'expérimentation depuis le début, dont 362 pour inefficacité du traitement et 288 pour effets indésirables. 482 autres patients ont quitté l'expérimentation pour un autre motif, dont 159 décédés.

2 157 professionnels de santé sont formés, dont 522 médecins de structures de référence, 465 pharmaciens de PUI, 907 pharmaciens d'officine, 76 référents CEIP-A/CRPV et 187 médecins relais de ville.

339 structures de référence sont engagées dans l'expérimentation.

Pour en savoir plus sur l'expérimentation de l'usage médical du cannabis :
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>