



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE

Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS

Version 2 examinée par la CT le 20 avril 2022
Version 2 adoptée par le collège le 27 avril 2022

Sommaire

Introduction	3
1. Contexte	4
1.1. Définition	4
1.2. Les autorisations d'accès précoce	4
1.3. Processus d'évaluation	5
2. Critères d'éligibilité	6
2.1. Une maladie grave, rare ou invalidante	6
2.2. L'absence de traitement approprié	6
2.3. L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
2.4. Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
3. Protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données (PUT-RD)	12
3.1. Prise en compte des données observationnelles/en vie réelle collectées dans le cadre des accès précoces	12
3.2. Recommandations pour une collecte de qualité et simplifiée	13
3.3. Cas particulier de l'autorisation d'accès précoce post-AMM	14
Abréviations et acronymes	15

Introduction

La commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) est chargée de l'évaluation scientifique et médicale des médicaments, dans le cadre des demandes d'inscription sur les listes des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie formulées par les laboratoires auprès du ministre de la Santé, en vue de leur remboursement par la solidarité nationale.

Le champ de compétence de la HAS a été élargi avec la publication de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 qui a procédé à une refonte totale des procédures d'autorisation d'accès précoce et dérogatoire aux médicaments en créant :

- l'accès précoce (AP) pré-AMM (ex-autorisation temporaire d'utilisation de cohorte - ATUc) et post-AMM (ex- prise en charge temporaire - PECT)
- l'accès compassionnel (AC) intégrant d'une part les autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex-autorisation temporaire d'utilisation nominative - ATUn) et d'autre part les cadres de prescription compassionnelle (ex- recommandation temporaire d'utilisation - RTU).

La HAS est désormais en charge des décisions d'autorisation d'accès précoce. Ces décisions doivent être rendues dans des délais courts et encadrés permettant un accès rapide des patients aux médicaments présumés innovants dans des indications pour lesquelles le besoin médical n'est pas couvert ou lorsqu'aucune option thérapeutique satisfaisante par rapport au médicament candidat à l'accès précoce n'est disponible pour le patient en pratique courante. Les autorisations relatives à l'accès compassionnel sont données par l'ANSM.

Tout en conservant le rôle majeur de l'ANSM pour établir la présomption d'efficacité et de sécurité d'une indication qui n'aurait pas d'AMM, la réforme positionne la HAS comme le décisionnaire des autorisations d'accès précoce et de leur prise en charge par la solidarité nationale. Cette articulation permet de garantir une cohérence des évaluations et décisions en créant un continuum d'accès entre les dispositifs dérogatoires et le dispositif de prise en charge de droit commun. La réforme permet de mobiliser les compétences respectives des deux institutions (inclusion d'une indication dans le panier de soins remboursables en ce qui concerne la HAS).

La doctrine permet à la HAS de décliner ses méthodes en collaboration étroite avec l'ANSM : transparence, implication des patients et recueil renforcé de données observationnelles/en vie réelle.

En adoptant une doctrine d'évaluation propre à l'accès précoce, la HAS a ainsi souhaité donner des repères utiles aux acteurs sur la manière dont elle rendra ses évaluations car, au-delà de son obligation de transparence, elle est très attachée à donner de la visibilité sur ses principes d'évaluation et à garantir ainsi une cohérence de ses décisions. Ces principes directeurs ne font cependant pas obstacle à leur adaptation en cas de situation nouvelle et non envisagée lors de leur élaboration. Les évolutions nécessaires seront prises en compte lors de l'actualisation périodique de la présente doctrine.

¹ Article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021.

1. Contexte

1.1. Définition

La doctrine est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels.

La doctrine explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la HAS lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical. Cette doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux décisions d'accès précoce. Elle a vocation à être actualisée notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

L'explicitation des méthodes d'évaluation des demandes d'autorisation d'accès précoce est :

- **d'une part, une volonté de la HAS d'énoncer les fondamentaux de ses évaluations et tout particulièrement les similitudes et différences entre la décision d'autorisation d'accès précoce et l'évaluation par la CT en vue du remboursement par la solidarité nationale (cf. doctrine de la CT) ;**
- **d'autre part, de répondre à une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des industriels.**

Sous réserve de situations nouvelles et non envisagées au moment de l'édiction de cette doctrine, l'objectif poursuivi est d'assurer des décisions lisibles, reproductibles, équitables et cohérentes.

La HAS note que l'évaluation sera réalisée au cas par cas pour chaque produit revendiquant une autorisation d'accès précoce, en fonction du contexte propre à ce produit dans l'indication revendiquée.

La HAS dresse un bilan périodique des décisions qu'elle a rendues en matière d'accès précoce et en tire, le cas échéant, les conséquences en actualisant et précisant sa doctrine.

1.2. Les autorisations d'accès précoce

L'autorisation d'accès précoce est un mécanisme dérogatoire exceptionnel qui permet la mise à disposition et la prise en charge précoces d'une (ou plusieurs) indication(s) d'un médicament indiqué **dans une maladie grave, rare ou invalidante**, lorsque **toutes les conditions** suivantes précisées à l'article L.5121-12 du Code de la santé publique (CSP) sont réunies :

- *il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;*
- *l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;*
- *ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*

La HAS se prononcera sur ces critères d'éligibilité lorsqu'un industriel sollicitera une autorisation d'accès précoce dans une indication précise, après avis conforme de l'ANSM sur la présomption d'efficacité et la sécurité de l'indication si celle-ci n'a pas encore d'AMM. Pour apporter de la visibilité, ces critères sont explicités ci-après dans le chapitre 2 de ce document.

La HAS rappelle que ce dispositif ne doit pas se substituer à un essai clinique. Les patients éligibles à un essai clinique en cours avec le médicament concerné doivent prioritairement être traités dans le cadre de l'essai.

L'autorisation d'accès précoce s'applique à des médicaments pour :

- **une indication n'ayant pas encore d'AMM** et pour laquelle le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer, une demande d'AMM à compter de l'octroi d'une autorisation d'accès précoce. Il s'agit d'un accès précoce dit « accès précoce pré-AMM » ;

La décision de la HAS est prise sur avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée.

L'autorisation d'accès précoce pré-AMM est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD) et à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données (cf. [chapitre 3](#) de ce document).

- **une indication qui dispose d'une AMM et qui ne serait pas encore prise en charge dans le cadre de droit commun**, et pour laquelle le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de l'AMM, une demande d'inscription sur l'une des deux listes de médicaments remboursables. Il s'agit d'un accès précoce dit « accès précoce post-AMM ».

En post-AMM, l'accès précoce peut concerner :

- une indication préalablement autorisée en accès précoce « pré-AMM » au titre du premier dispositif ;
- ou une indication n'ayant jamais fait l'objet d'une prise en charge en accès précoce « pré-AMM » (1^{ère} demande d'accès précoce post-AMM).

Seule la HAS intervient dans la décision d'accès précoce post-AMM, y compris lorsqu'elle fait suite à un accès précoce pré-AMM, dans la mesure où l'indication concernée dispose d'une AMM, ce qui atteste de l'efficacité et de la sécurité du médicament.

Comme pour les accès précoces pré-AMM, l'autorisation d'accès précoce post-AMM est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD), qui pourra être allégé par rapport à celui mis en place au titre du « pré-AMM », et à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

1.3. Processus d'évaluation

Préalablement à la décision de la HAS, la CT rend un avis pour indiquer si les critères d'éligibilité visés à l'article L. 5121-12 du CSP sont remplis ainsi que sur le PUT-RD.

La décision d'autorisation d'accès précoce pourra s'accompagner d'une prise de risque pour le patient supérieure à celle généralement admise dans le cadre de l'évaluation en vue du remboursement, en particulier pour les autorisations d'accès précoce pré-AMM. En effet, la maturité du dossier présenté et le niveau de preuve des données disponibles au moment de l'autorisation sont plus limités.

Afin de garantir des conditions d'accès précoce satisfaisantes, et compte tenu des incertitudes pouvant exister dans l'attente de la mise à disposition des résultats des études cliniques, une évaluation continue des critères d'éligibilité de l'autorisation d'accès précoce est réalisée.

Comme pour toutes les évaluations médicales et scientifiques, la HAS se fonde sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. L'évaluation est par définition temporaire ; elle correspond à un instantané susceptible d'évoluer au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

Avant de rendre son avis, la commission peut décider d'auditionner des patients, des parties prenantes et/ou l'industriel ayant soumis la demande.

2. Critères d'éligibilité

2.1. Une maladie grave, rare ou invalidante

La gravité d'une maladie ou son caractère invalidant s'apprécie au regard du contexte médical sur la base de la description des symptômes et des atteintes d'organes, du taux de mortalité, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. Le risque élevé d'évoluer vers une forme grave ou invalidante sera également pris en compte.

La prévalence et l'incidence de la maladie permettent d'étayer sa rareté (notamment selon l'article 4 de la Council Recommendation du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares).

2.2. L'absence de traitement approprié

2.2.1. Prérequis

L'identification de traitement approprié (TA) est une étape importante pour la décision d'accès précoce, dans la mesure où l'existence d'un TA dans la stratégie thérapeutique constitue un critère de refus de l'accès précoce à un médicament.

L'absence de traitement approprié (TA) vise à s'assurer qu'aucune option thérapeutique satisfaisante par rapport au médicament candidat à l'accès précoce n'est disponible pour le patient en pratique courante.

Cette démarche doit être différenciée de l'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) réalisée par la CT, lors de l'évaluation du médicament en vue de son inscription sur la ou les listes de remboursement, dans un double objectif réglementaire (en vue de la fixation du prix) et scientifique (évaluation de la qualité de la démonstration).

Compte tenu de la définition actuelle des comparateurs cliniquement pertinents (cf. doctrine de la CT), la HAS considère qu'un traitement approprié est nécessairement un comparateur cliniquement pertinent, sans que la réciprocité soit vraie.

La HAS souligne qu'elle peut identifier des TA en fonction de sous-populations incluses dans l'indication dont l'efficacité et la sécurité sont présumées par l'ANSM (pré-AMM) ou dans l'indication sollicitée en accès précoce post-AMM.

2.2.2. Définition

Un traitement approprié est une alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse :

- recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation ;
- ET accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation ;
- ET prise en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation ;
- ET disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Une alternative thérapeutique médicamenteuse a été considérée comme recommandée s'il s'agit :

- d'un traitement autorisé, c'est-à-dire bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM);
- ou, au cas par cas d'un traitement utilisé hors -AMM (incluant potentiellement un traitement utilisé en RTU ou CPC) seulement si les données cliniques et les recommandations nationales ou internationales le justifient.

Une alternative thérapeutique médicamenteuse a été considérée comme accessible en pratique courante dès lors qu'elle est disponible en France équitablement pour tous les patients à la date de l'évaluation de l'accès précoce, sans rupture de stock ni de tension d'approvisionnement importante.

Les préparations hospitalières et les préparations magistrales peuvent ne pas être considérées comme des traitements appropriés, car étant elles mêmes réalisées en l'absence de spécialités disponibles ou adaptées.

Une alternative thérapeutique non médicamenteuse devra être recommandée, accessible et prise en charge.

Les soins de support, qui peuvent être des comparateurs cliniquement pertinents, ne seront pas considérés comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport potentiel du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Ainsi, peut être considéré comme un traitement approprié toute alternative thérapeutique médicamenteuse, autorisée ou hors AMM lorsqu'elles sont accessibles, ou toute alternative thérapeutique non médicamenteuse, recommandée en pratique courante, prise en charge par la solidarité nationale, et qui présente un intérêt similaire par rapport au médicament faisant l'objet de l'accès précoce. L'intérêt, défini en termes d'efficacité, de tolérance ou de parcours de soins, prend en compte les données disponibles et les incertitudes vis-à-vis du médicament faisant l'objet de l'accès précoce.

La HAS précise qu'à efficacité non inférieure ou présumée équivalente, une alternative thérapeutique n'a pas été considérée comme un traitement approprié dès lors que le médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce permettrait de (d') :

- Simplifier le parcours de soins ou avoir un impact organisationnel positif (exemple : parcours de soins à l'hôpital ou en ville, préparation hospitalière) ;
- Améliorer la tolérance,
- Améliorer la qualité de vie des patients (exemple : passage de la voie injectable à la voie orale) ;
- Améliorer la visée du traitement (exemple : de visée palliative à visée curative)
- Apporter une nouvelle forme de dispensation nécessaire à une population donnée (ex : présentation adaptée aux enfants)

De façon exceptionnelle, notamment lorsqu'un traitement est susceptible de répondre à une urgence sanitaire ou de risque d'échappement thérapeutique notamment pour les anti infectieux, les autres options thérapeutiques cliniquement pertinentes pourraient ne pas être considérées comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport potentiel du médicament dans ce contexte évolutif.

2.3. L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

L'évaluation de la possibilité de différer ce traitement sans présenter un risque grave pour la santé du patient, qu'il soit immédiat ou secondaire à une évolution lente et irréversible de la maladie, repose notamment sur l'existence ou non d'un traitement approprié.

2.4. Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

2.4.1. Prérequis

L'appréciation de la présomption d'innovation se fait au regard du plan de développement du médicament vis-à-vis de son (ses) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) s'il(s) existe(nt), c'est-à-dire par rapport aux moyens disponibles dans la stratégie de prise en charge.

La qualification du caractère présumé innovant ne préjuge pas des conclusions ultérieures de la CT dans le cadre de l'évaluation en vue de l'inscription sur les listes de remboursement.

Au sein de l'indication candidate à une autorisation d'accès précoce, la HAS pourra être amenée à identifier des sous-populations pour lesquelles la présomption d'innovation peut être reconnue. Cette segmentation pourra notamment être réalisée sur la base du plan de développement.

2.4.2. Définition générale

Dans l'attente de l'évaluation en vue de l'inscription sur les listes de remboursement :

- un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes :
 - c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau ou non), que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) ;
 - le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
 - et il comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex : formulation pédiatrique)

La HAS rappelle qu'une autorisation d'accès précoce ne doit pas obérer les inclusions dans un protocole d'étude clinique mis en place.

La HAS a déjà considéré que la seule nouveauté d'un mécanisme d'action sans démonstration d'un effet clinique n'est pas suffisante pour définir la présomption d'innovation. C'est pourquoi la HAS prend en compte la nouvelle modalité de prise en charge, qui est une notion plus large que la seule nouveauté du mécanisme d'action.

2.4.3. Résultats et plan de développement

Temporalité de la demande d'accès précoce

La HAS prend en compte la temporalité de la demande d'accès précoce par rapport à la date d'AMM envisagée, c'est-à-dire la date de la demande d'accès précoce par rapport à la date de l'AMM dans l'indication concernée.

De ce fait, les données disponibles **peuvent varier en fonction du moment de la demande d'autorisation d'accès précoce** par rapport à la date prévisionnelle d'obtention de l'AMM ou à la date d'octroi.

La HAS a donc souhaité **adapter ses exigences** pour tenir compte des demandes en amont de la disponibilité des données issues d'étude(s) pivotale(s) pour les médicaments en cours de développement. Ainsi :

- **Pour les demandes d'autorisation d'accès précoce très en amont de la date prévisionnelle d'obtention de l'AMM (demande pré-AMM avant le dépôt de la demande d'AMM ou date prévisionnelle d'AMM éloignée) :**
 - des résultats préliminaires (laissant présager un bénéfice important) issus d'étude(s) clinique(s) de preuve de concept (comparative(s) ou non, éventuellement sur un critère de jugement intermédiaire, si justifié) ;
 - et avec un plan de développement adapté, comprenant :

- une étude pivotale comparative en phase finale de recrutement, dont le schéma d'étude permet de mettre en évidence un avantage thérapeutique¹,
 - une étude avec méthodologie dégradée mais jugée acceptable par la commission au regard de la gravité ou la rareté de la maladie
- **Pour les demandes d'autorisation d'accès précoce proches de la date prévisionnelle d'obtention de l'AMM :**
- des résultats intermédiaires ou finaux d'étude(s) pivotale(s) versés au dossier d'AMM avec un design adapté et des résultats indiquant un bénéfice majeur sur l'efficacité et/ou la tolérance et/ou la praticité et/ou la qualité de vie.
- **Pour les demandes d'autorisation d'accès précoces dans une indication validée par l'AMM (en post -AMM) :**
- des résultats conclusifs sur le critère de jugement principal d'étude(s) pivot(s) de supériorité ayant permis l'obtention de l'AMM² ;
- ou
- des résultats issus d'une étude avec méthodologie dégradée mais jugée acceptable et ayant permis l'obtention de l'AMM au regard de la gravité ou la rareté de la maladie
 - et avec un bénéfice attendu pour le patient.

Plan de développement adapté

La HAS appréciera si le plan de développement de l'industriel permet de pouvoir démontrer un éventuel bénéfice clinique, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, et de minimiser ainsi la prise de risque liée à la non-disponibilité des résultats ou à leur disponibilité partielle ou en cas de résultats immatures.

Pour considérer qu'un plan de développement est adapté, la HAS a déjà tenu compte notamment des éléments d'orientation décrits ci-après (non limitatifs).

Tableau 1. Synthèse des éléments méthodologiques déterminant le caractère adapté ou non d'un schéma d'étude en vue de la reconnaissance d'une présomption d'innovation

Méthodologie de l'étude	Adaptée	Non adaptée	Cas particuliers pour lesquels une méthodologie d'étude classiquement considérée comme
Phase de développement	II ou III	I sans autre étude en cours	Maladies rares
Objectif	Supériorité	Non-infériorité	Antibiothérapie, antiviraux
Type d'étude	Comparative Non comparative si justifiée, par exemple : - quantité d'effet considérée comme importante par la CT - comparaison vs contrôle externe	Non comparative non justifiée	Maladies rares

¹ C'est à dire dans la même indication et population que celle concernée par la demande initiale de la demande d'AAP

² C'est à dire dans la même indication et population que celle concernée par la demande initiale de la demande d'AAP

Comparateur	Comparateur cliniquement pertinent (CCP) Placebo ou soins de support si justifié (maladies rares, traitement de dernière ligne)	Placebo non justifié Existence de nombreux CCP avec une comparaison possible L'entrant précédent a fourni une comparaison à un CCP Comparateur actif non cliniquement pertinent alors qu'il existe des CCP	Maladies rares
Critère de jugement principal	Cliniquement pertinent	Non cliniquement pertinent et sans plan de développement adapté	Pharmacocinétique en pédiatrie (si extrapolation possible des données disponibles chez l'adulte) Maladies rares : prise en compte des CDJ secondaires en cas de CJP biologique

CCP : comparateur cliniquement pertinent, CDJ : critère de jugement, CJP : critère de jugement primaire

Résultats

La présomption de progrès thérapeutique par rapport à l'existant sera appréciée par la CT au regard des données disponibles, y compris celles préliminaires dans le cas des demandes d'accès précoce déposées très en amont de la date envisagée d'obtention de l'AMM dans l'indication concernée.

À noter que lorsque les résultats seront disponibles, l'impact positif, l'évolution majeure ou le changement substantiel dans la prise en charge devront être établis pour confirmer le caractère innovant du médicament dans l'indication concernée. À cette fin et sauf exception dûment justifiée, il convient que soit prévue une évaluation du ou des critères dans le protocole de l'étude afin d'être en mesure de mettre en évidence ce bénéfice.

À titre d'exemple, un critère d'évaluation prévu dans l'étude pivot pour évaluer l'impact positif de la galénique devrait permettre de démontrer cet impact une fois les données disponibles, sauf exception.

2.4.4. Cas particuliers

Au regard de la diversité des situations cliniques rencontrées, une définition unique de présomption d'innovation n'est pas possible. Dans ce contexte, la HAS apprécie les différentes composantes de la définition en tenant compte des spécificités de certains domaines thérapeutiques où le besoin médical est majeur au regard de la mortalité et de la morbidité de la pathologie en particulier en onco hématologie³ En particulier les situations de derniers recours sont identifiées comme répondant à l'enjeu de présomption de bénéfice pour les patients. Le poids des composantes prises en compte dans la définition dépendra des situations rencontrées. Des seuils ne peuvent être établis compte tenu de la diversité de ces situations.

La HAS peut aussi apprécier la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités d'un produit qui serait devenu un traitement de référence lors d'un accès préalable (par exemple accès compassionnel), lors d'un repositionnement de médicament, ou encore pour les produits visant à prévenir ou lutter contre des urgences sanitaires. Une vigilance toute particulière est en revanche portée au recueil de données en conditions réelles d'utilisation, notamment dans le cadre du PUT-RD.

³ La cancérologie-hématologie est un domaine thérapeutique où les besoins médicaux sont souvent mal couverts. Par ailleurs, l'arrivée des traitements ciblés se traduit par un morcellement des indications en sous-catégories qui répondent bien souvent à la définition des maladies rares. Ces deux caractéristiques (le besoin urgent de nouvelles solutions et la rareté) justifient de plus en plus souvent d'une part des AMM précoces et d'autre part des schémas de développement adaptés aux contraintes.

2.4.5. Statut réglementaire des médicaments

Dans l'indication concernée par l'accès précoce, les médicaments désignés orphelins ou bénéficiant du statut PRIME de l'EMA (ou statut de *breakthrough therapy* à la FDA) sont susceptibles de remplir les conditions pour être considérés comme présumés innovants. En effet, les critères à remplir pour être admissibles à la désignation d'orphelins ou au statut PRIME portent sur les mêmes aspects, notamment le fait que les médicaments sont susceptibles d'apporter un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants, ou de bénéficier aux patients sans options de traitement ou avec une option de traitement non satisfaisante.

Ce statut réglementaire ne dispense pas la HAS de se prononcer sur les critères d'éligibilité.

3. Protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données (PUT-RD)

L'autorisation d'accès précoce est subordonnée au respect, par le laboratoire, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), défini par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant, et annexé à la décision d'autorisation.

Ce PUT-RD permet de recueillir des données observationnelles/en vie réelle chez les patients bénéficiant d'un médicament en autorisation d'accès précoce. Il s'agit d'un recueil de données en conditions réelles de soins et non d'un recueil de données au titre d'une recherche clinique.

Les données recueillies au titre de l'autorisation d'accès précoce n'ont pas vocation à remplacer les essais cliniques et ne modifient pas les attentes de la CT sur le plan de développement clinique précisées dans sa doctrine en vue de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables (de droit commun). En revanche, ces données sont complémentaires et contribuent donc à l'évaluation du médicament par la HAS pour le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce et, à terme, pour l'évaluation en vue du remboursement.

Dans le cadre de l'évaluation de droit commun, les données du PUT RD seront attendues. Il conviendra à l'industriel de déposer les informations relatives à l'AAP ainsi que l'ensemble des données disponibles.

La collecte d'informations au titre de l'autorisation d'accès précoce doit faire l'objet d'une déclaration de conformité au référentiel CNIL spécifique à ce traitement de données dans le cadre des accès précoces.

Pour rappel, les autorisations d'AP ne doivent pas se substituer aux essais cliniques : les patients éligibles à un essai clinique en cours dans l'indication considérée doivent prioritairement être inclus dans celui-ci.

3.1. Prise en compte des données observationnelles/en vie réelle collectées dans le cadre des accès précoces

Pour un nouveau médicament ou une nouvelle indication, les accès précoces représentent une **opportunité de collecte de données observationnelles/en vie réelle en France pour documenter son utilisation et alimenter les futures étapes d'évaluation par la commission de la transparence en vue de l'inscription sur les listes des médicaments remboursables.**

Pour les médicaments disponibles précocement avant l'obtention d'une AMM, le PUT-RD devra permettre de collecter un nombre restreint de variables concernant :

- **les caractéristiques des patients**, dont celles relatives à la maladie et au respect de l'indication ainsi que les caractéristiques des prescripteurs ;
- **les conditions d'utilisation** ;
- **l'efficacité, y compris la qualité de vie** à l'aide d'un auto-questionnaire (*patient reported outcome*, PROMs) ;
- **la tolérance.**

L'ensemble des données et les variables attendues par la HAS sont détaillées dans le guide d'accompagnement des industriels pour soumettre une demande d'accès précoce. Il est recommandé, en l'absence d'outils déjà développés et validés, de prendre avis auprès des associations de patients et des sociétés savantes pour l'identification des variables d'intérêt, notamment celles concernant

l'efficacité et la qualité de vie. La validité et l'interprétation du PROM dans la maladie investiguée devront être justifiées par une revue de la littérature. Il est également conseillé de consulter le guide méthodologique sur les études observationnelles/en vie réelle de la HAS.

La HAS rappelle que ces variables d'intérêt doivent être pertinentes au regard du contexte clinique et que la collecte devra pouvoir s'intégrer dans la pratique clinique courante sans nécessiter de visites ou d'exams supplémentaires ou complémentaires.

Le laboratoire devra déposer auprès de la HAS, et de l'ANSM le cas échéant, un projet de PUT-RD sur la base du modèle disponible sur le site Internet de la HAS.

Les résultats du recueil de données seront présentés dans un rapport de synthèse rédigé par le laboratoire, selon une périodicité établie dans le PUT-RD. Dans la mesure du possible, la HAS définira la périodicité de manière à l'aligner sur la demande de renouvellement de l'accès précoce ainsi que sur la date anticipée de dépôt de demande de remboursement. Ce rapport et son résumé (rédigé en français) sont transmis à la HAS et à l'ANSM. Le résumé sera mis en ligne.

3.2. Recommandations pour une collecte de qualité et simplifiée

L'accès précoce à un médicament implique *de facto* qu'un recueil de données soit mis en place. La HAS portera une attention particulière aux points suivants.

- **La qualité et l'exhaustivité des données** : il est attendu que l'industriel participe activement à la saisie et au suivi (« monitoring ») de la collecte des données en apportant les moyens nécessaires aux équipes médicales concernées. Ces données doivent être systématiquement recueillies et exploitées. – Tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité (cible : <10 %) afin de permettre d'évaluer de façon exhaustive l'ensemble des patients traités par le médicament concerné par l'accès précoce. Un nombre élevé de données manquantes non justifié et/ou le non-respect du PUT-RD seront pris en compte par la HAS dans ses décisions et évaluations. **L'implication du patient dans le dispositif**, avec la collecte systématique d'un PROM (*patient reported outcome*) lorsque la collecte du ressenti des patients est indispensable, notamment dans les maladies handicapantes et graves. Il est attendu que l'industriel propose un auto- questionnaire validé en langue française, interprétable et spécifique de la maladie investiguée, après avis d'une association de patients. En l'absence d'auto-questionnaire spécifique validée dans la maladie, une question de type « *patient global impression of change* » peut être envisagée.
- **La simplification de la collecte sur le terrain par les cliniciens, les pharmaciens et le patient** : la HAS recommande de privilégier le recours aux plateformes numériques pour faciliter la saisie de données, s'assurer de la traçabilité et éviter les données manquantes. La standardisation des variables à collecter et le modèle de PUT-RD mis en ligne par la HAS permettront par ailleurs aux acteurs de terrain concernés de mieux connaître les données attendues et de se familiariser avec la saisie.
- **La possible réutilisation des données à des fins de recherche, notamment dans le cadre d'études post-inscription et après obtention des autorisations réglementaires nécessaires**. À cette fin, il est recommandé 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. Le stockage des bases de données sur la plateforme du *Health Data Hub* est également encouragé.

3.3. Cas particulier de l'autorisation d'accès précoce post-AMM

Lorsque la demande d'autorisation d'accès précoce pour un médicament intervient après l'obtention de l'AMM, les exigences concernant la collecte de données dans le cadre du PUT-RD pourront être allégées le cas échéant.

Si une collecte de données est nécessaire, dans l'attente de l'évaluation par la CT en vue du remboursement de droit commun, la HAS pourra limiter sa demande au titre du PUT-RD aux seules informations concernant le nombre de patients traités accompagnées d'un descriptif des caractéristiques des patients et des prescripteurs et des conditions d'utilisation. Les données de tolérance devront être collectées dans le circuit classique de pharmacovigilance.

Abréviations et acronymes

AC	accès compassionnel
AAC	autorisation d'accès compassionnel
AAP	autorisation d'accès précoce
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
AP	accès précoce
ASMR	amélioration du service médical rendu
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	autorisation temporaire d'utilisation nominative
CCP	comparateur cliniquement pertinent
CPC	cadre de prescription compassionnel
CDJ	critère de jugement
CT	commission de la transparence
HAS	Haute Autorité de santé
PEC-T	prise en charge temporaire
PUT-RD	protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données
RTU	recommandation temporaire d'utilisation
SMR	service médical rendu
TA	traitement approprié

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

