

GUIDE

Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires

Soumission d'une demande en vue de
l'octroi d'une autorisation, d'un renouvellement,
d'une modification ou d'un retrait

Descriptif de la publication

Titre	Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires Soumission d'une demande en vue de l'octroi d'une autorisation, d'un renouvellement, d'une modification ou d'un retrait
Objectif(s)	<p>Ce guide est à destination des industriels du médicament qui s'engagent dans une démarche de demande d'autorisation d'accès précoce. Il est une aide pour appréhender le dispositif et comprendre les attentes de la Haute Autorité de santé (HAS) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la constitution de leur dossier.</p> <p>Il est complété des autres documents de référence :</p> <ul style="list-style-type: none">- le dossier type de demande d'accès précoce ;- le modèle type de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) et le résumé du rapport de synthèse ;- ainsi que la doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments. <p>Ce guide présente les informations nécessaires à la préparation d'une demande relative aux autorisations d'accès précoce de médicaments délivrées par la HAS qu'il s'agisse d'une première autorisation, d'un renouvellement d'autorisation, d'une modification d'autorisation (nouvelles données dont AMM) ou d'une demande de retrait d'autorisation d'accès précoce en application des articles L.5121-12 et R. 5121-68 et suivants du code de la santé publique (CSP).</p> <p>Il a pour objectif de clarifier les attentes de la HAS et de l'ANSM, pour renseigner d'une part le dossier soumis en vue de l'évaluation et d'autre part pour le suivi des patients traités et la collecte des données les concernant au travers du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD).</p> <p>Ce guide décrit également la procédure globale du dispositif d'autorisation d'accès précoce : de la demande de l'industriel jusqu'à la prise de décision par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant.</p>
Cibles concernées	Industriels du médicament
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
Validation	Version du 08 juillet 2021 modifiée le 02 septembre 2021

Sommaire

Introduction	5
1. Contexte réglementaire, périmètre et explications de la réforme	6
1.1. Contexte réglementaire	6
1.2. Le périmètre de l'autorisation d'accès précoce	6
1.3. Les modalités de décision et de mise à disposition des médicaments en accès précoce	8
1.4. Description générale du processus	9
1.5. Mesures transitoires	12
2. Le rendez-vous pré-dépôt	15
2.1. Objectifs du rendez-vous pré-dépôt	15
2.2. Modalités pratiques de demande de rendez-vous pré-dépôt	15
2.3. Organisation et déroulement du rendez-vous pré-dépôt	16
3. Les demandes d'autorisation d'accès précoce par l'industriel	17
3.1. Informations générales	17
3.2. Les 5 motifs de dépôt dans SÉSAME :	18
3.3. Documents types disponibles à télécharger	18
3.4. Les étapes de la soumission de la demande	19
4. Comment remplir le dossier type en fonction de la demande ?	21
4.1. Consignes quelle que soit la demande	21
4.2. Demande initiale	21
4.3. Renouvellement d'une autorisation d'accès précoce	23
4.4. Dépôt de nouvelles données avec ou sans modification d'une autorisation d'accès précoce	24
4.5. Obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce « pré-AMM »	25
4.6. Suspension ou retrait d'une autorisation d'accès précoce	26
5. Élaboration du protocole d'utilisation temporaire (PUT-RD)	28
5.1. Contexte et objectif du PUT-RD	28
5.2. Modalités de recueil et exploitation des données	28
5.3. Modalités pratiques	29
5.4. Données à collecter	30
5.5. Qualité et format des données	34
6. Processus de décision	36
6.1. Instruction et règles de suspension	36
6.2. Avis conforme de l'ANSM	38
6.3. Décision de la HAS	38
6.4. Modalités de publication des décisions et de ses annexes	39

6.5. Partage des informations déposées à la HAS	40
6.6. Mise à disposition du médicament	40
Abréviations et acronymes	41

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – – ISBN :

Introduction

Ce guide est à destination des industriels du médicament qui s'engagent dans une démarche de demande d'autorisation d'accès précoce d'un médicament. Il est une aide pour appréhender le dispositif et comprendre les attentes de la Haute Autorité de santé (HAS) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la constitution de leur dossier de demande d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Il est complété des autres documents de référence :

- le [dossier type](#) de demande d'autorisation d'accès précoce ;
- le [modèle type de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données](#) (PUT-RD) et le [résumé du rapport de synthèse](#) ;
- ainsi que la [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

Ce guide présente les informations nécessaires à la préparation d'une demande relative aux autorisations d'accès précoce de médicaments par la HAS et, le cas échéant de l'ANSM, qu'il s'agisse d'une première autorisation, d'un renouvellement d'une autorisation, d'une modification de l'autorisation (nouvelles données dont AMM) ou d'une demande de retrait d'autorisation d'accès précoce.

Il a pour objectif de clarifier les attentes de la HAS et de l'ANSM, pour renseigner d'une part le dossier soumis en vue de l'évaluation et d'autre part pour le suivi des patients traités et la collecte des données les concernant au travers du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD).

Ce guide décrit également la procédure globale du dispositif d'autorisation d'accès précoce : de la demande de l'industriel jusqu'à la prise de décision par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant.

Les industriels sont par ailleurs invités à prendre connaissance de l'ensemble des textes législatifs et réglementaires en vigueur relatifs à l'accès précoce des médicaments, et notamment les articles L. 5121-12 et suivants du CSP ainsi que R. 5121-68 et suivants du CSP.

1. Contexte réglementaire, périmètre et explications de la réforme

1.1. Contexte réglementaire

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2021¹ a procédé à une refonte totale des procédures d'autorisation et de prise en charge temporaire et dérogatoire des médicaments en supprimant les dispositifs d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), de prise en charge temporaire (PEC-T) et de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) et en créant :

- l'accès précoce (AP) pré-AMM (ex-ATU de cohorte) et post-AMM (ex post-ATU et PEC-T) ;
- l'accès compassionnel (AC) intégrant d'une part les autorisations d'accès compassionnel AAC (ex ATU-nominatives) et d'autre part les cadres de prescription compassionnelle (ex-RTU).

Les décisions relatives à l'accès précoce sont prises par la HAS, le cas échéant après avis de l'ANSM, tandis que les décisions relatives à l'accès compassionnel sont prises par l'ANSM.

L'autorisation d'accès précoce (AAP) relève d'une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet la mise à disposition de certains médicaments dans une ou plusieurs indications, avec prise en charge automatique par la solidarité nationale, sur sollicitation d'un laboratoire, lorsque **les cinq conditions** suivantes précisées à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique (CSP) sont réunies :

- l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques lorsque le médicament ne dispose pas d'une AMM dans l'indication considérée ;
- le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) doit être sollicitée dès lors que le médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès compassionnel fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) à des fins commerciales dans l'indication considérée, dans les conditions fixées au II de l'article L. 5121-12 et à l'article R. 5121-74-1 II 5° du CSP. Dans ce cas, le délai pour demander l'AAP relève d'une décision du DG de l'ANSM et est encadré par l'article D. 5121-74-1-1 du CSP.

Une autorisation d'accès compassionnel peut coexister avec une demande d'AAP pré-AMM dans la même indication. L'AAC s'arrête au profit de l'autorisation d'accès précoce octroyée dans l'indication considérée. À noter qu'une AAC ne peut concerner qu'une indication sans AMM.

1.2. Le périmètre de l'autorisation d'accès précoce

1.2.1. Ce qui relève de l'autorisation d'accès précoce

L'autorisation d'accès précoce est sollicitée par un laboratoire et s'applique à :

¹ [Article 78 de la loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020](#) de financement de la sécurité sociale pour 2021 publiée au Journal officiel du 15/12/2020.

- ➔ **Une indication n'ayant pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM)** et pour laquelle le laboratoire a déposé une demande, ou s'engage à en déposer une dans le délai maximal de 2 ans 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 sollicitée par le laboratoire.

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 (voir [Élaboration du protocole d'utilisation temporaire \(PUT-RD\)](#)).

- ➔ **Une indication qui dispose d'une AMM et qui n'est pas encore prise en charge dans le cadre du 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^{re} demande d'autorisation 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 » (cf. [doctrine](#)), et à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

1.2.2. Ce qui ne relève pas du cadre de l'autorisation d'accès précoce

- Les autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex-ATU nominatives). Cet accès dérogatoire est autorisé uniquement par l'ANSM, à la suite d'une demande par un médecin prescripteur pour un patient nommément désigné. Il concerne des médicaments qui ne font pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales (article L. 5121-12-1, I du CSP) et n'ayant, en principe, pas vocation à obtenir une AMM. Par exception, un médicament faisant l'objet, à un stade dit « très précoce », d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales peut faire l'objet d'une AAC dans les conditions prévues à l'article L. 5121-12-1, II.
- Les cadres de prescription compassionnelle (CPC, ex-RTU) (article L. 5121-12-1, III), pour un médicament ayant une AMM pour d'autres indications, sont établis par l'ANSM de sa propre initiative ou sur demande du ministre chargé de la Santé ou du ministre chargé de la Sécurité sociale ou sur signalement, afin de sécuriser une prescription non conforme à cette AMM.
- Les poursuites de traitement en fin d'essai clinique : celles-ci doivent faire l'objet d'un amendement au protocole initial ou de la mise en place d'un essai de poursuite de traitement.
- L'utilisation d'une préparation hospitalière ou magistrale réalisée à partir d'une spécialité ne disposant pas d'AMM en France.

- Les médicaments bénéficiant d’une autorisation d’importation délivrée par l’ANSM dans le contexte de l’indisponibilité du médicament français (en raison d’une rupture de stock, d’une absence de commercialisation ou d’un arrêt de commercialisation notamment).

1.3. Les modalités de décision et de mise à disposition des médicaments en accès précoce

1.3.1. Articulation entre la HAS et l’ANSM dans le processus de décision

Pour les accès précoces en pré-AMM, la décision d’accès précoce est rendue par la HAS après avis conforme de l’ANSM sur la présomption forte d’efficacité et de sécurité de ce médicament dans l’indication considérée, au vu des résultats d’essais thérapeutiques.

L’avis de l’ANSM est accompagné du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice et de l’étiquetage.

L’avis de l’ANSM n’est pas requis pour les accès précoces post-AMM dans la mesure où l’indication dispose d’une AMM.

Dès lors que l’efficacité et la sécurité de ce médicament sont présumées favorables par l’ANSM, ou que l’indication dispose déjà de l’AMM, la HAS se prononce sur les quatre autres critères d’éligibilité au regard de sa [doctrine](#) :

- le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ;
- il n’existe pas de traitement approprié ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d’un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

La décision de la HAS d’accès précoce mentionne la durée de l’autorisation d’accès précoce pré-AMM ou post-AMM qui ne peut excéder 1 an, renouvelable (article D.5121-69-3 du CSP).

1.3.2. Les engagements du laboratoire

Le laboratoire s’engage à :

- mettre le médicament à disposition dans les 2 mois, suivant la décision d’autorisation de la HAS (article R.5121-68 du CSP) ;
- dans le cas d’une demande d’autorisation d’accès précoce pré-AMM, avoir déposé ou déposer une demande d’AMM dans un délai maximum de 2 ans à compter de la date d’octroi de l’autorisation d’accès précoce (article D.5121-69-3 du CSP) ;
- dans le cas d’une demande d’accès précoce post-AMM, avoir déposé ou déposer une demande d’inscription au remboursement sur l’une des listes des spécialités remboursables, dans l’indication considérée dans le mois suivant l’obtention de l’AMM (article L. 5121-12 du CSP) ;
- financer et assurer le recueil des données du PUT-RD (article L. 5121-12 du CSP).

1.3.3. La prise en charge pour les patients

L’autorisation d’accès précoce pré-AMM ou post-AMM par la HAS vaut prise en charge automatique par l’Assurance maladie.

La prise en charge perdure jusqu’à ce qu’une décision ministérielle de fin de prise en charge ou d’inscription sur l’une des listes de remboursement intervienne. Un arrêté ministériel de fin de prise en charge intervient dans les situations suivantes :

- si la HAS ou l'ANSM suspendent une autorisation d'accès précoce ou si la HAS la retire (cf. Suspension ou retrait d'une autorisation d'accès précoce) ;
- si le ministère de la santé et de la sécurité sociale refuse d'inscrire au remboursement l'indication concernée au titre de son AMM ;
- si le laboratoire retire sa demande d'AMM ou d'inscription au remboursement.

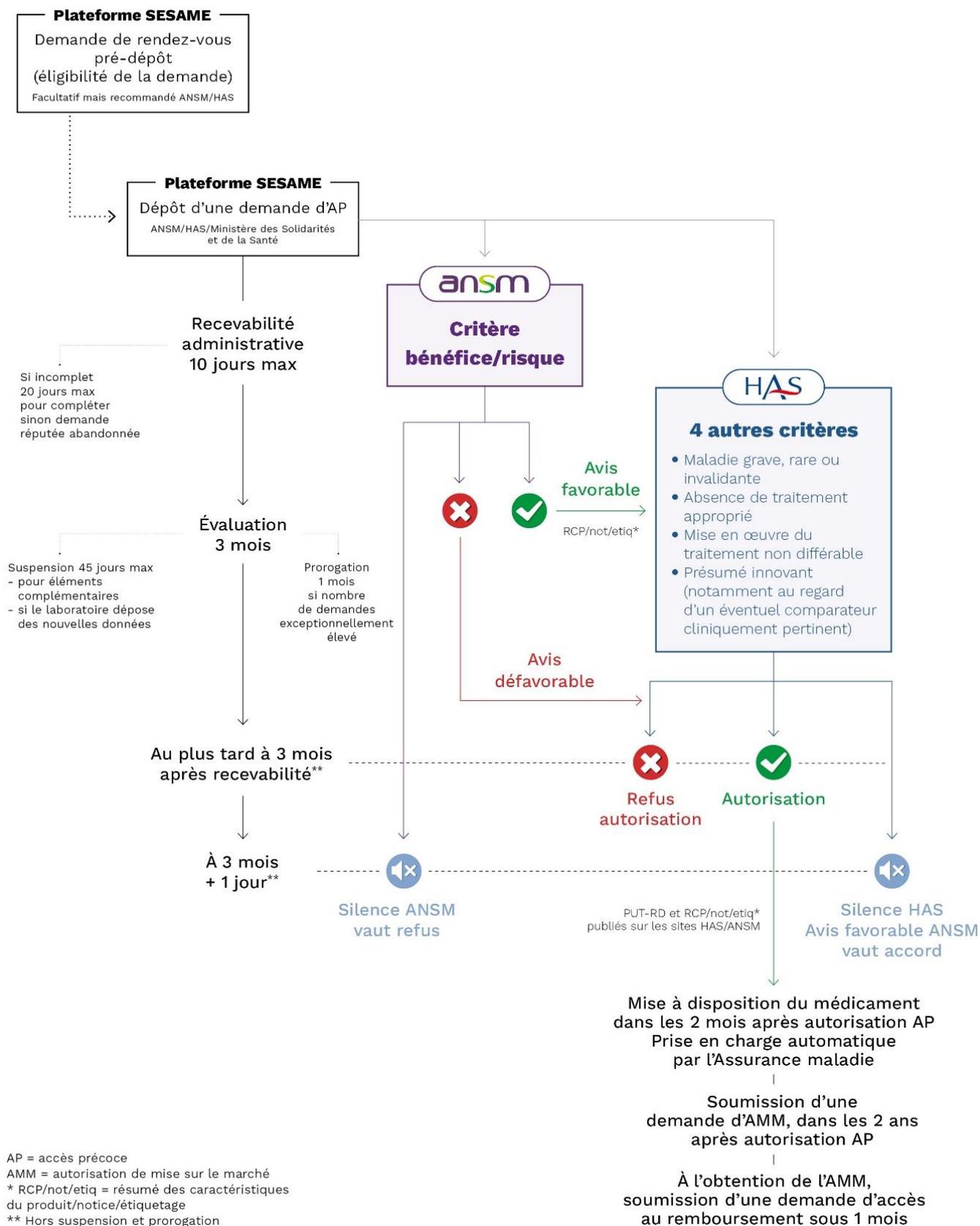
En cas de suspension ou de retrait, aucun nouveau patient ne pourra recevoir le traitement. Le laboratoire a néanmoins l'obligation légale d'assurer la continuité des traitements initiés jusqu'à la date fixée par un arrêté ministériel de fin de prise en charge, qui ne peut excéder un an (articles L. 162-16-5-4 et D. 163-3 du CSS), sauf si arrêt de commercialisation pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité des patients.

Les médicaments faisant l'objet d'un accès précoce pré-AMM ou post-AMM sont dispensés exclusivement à l'hôpital par les pharmacies à usage intérieur (PUI) ou, lorsque l'établissement de santé ne dispose pas de PUI, par le pharmacien ayant passé convention avec l'hôpital (article R. 5121-69-2 du CSP). Ils peuvent être rétrocédés le cas échéant.

1.4. Description générale du processus

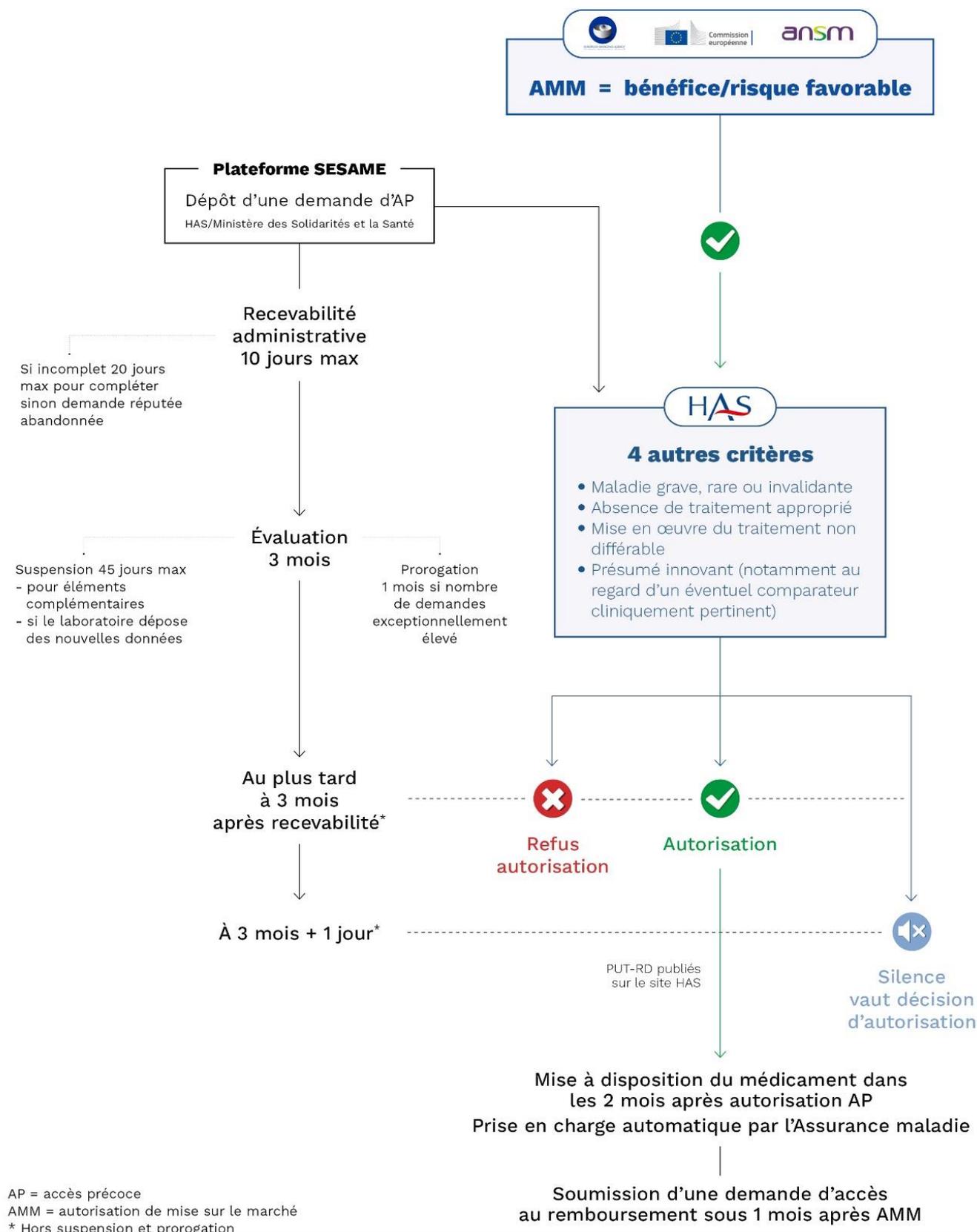
La réforme de l'accès précoce entre en vigueur au 01/07/2021.

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT AVANT AMM



AP = accès précoce
AMM = autorisation de mise sur le marché
* RCP/not/eti^q = résumé des caractéristiques du produit/notice/étiquetage
** Hors suspension et prorogation

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT APRÈS AMM



1.5. Mesures transitoires

Des dispositions transitoires sont prévues à l'article 4 du décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. Le tableau propose un récapitulatif de ces dispositions. Les conditions sont détaillées dans le document « dispositions transitoires des AAP et AAC » disponible sur le [site du ministère](#).

Situation au 1 ^{er} juillet 2021	Délai laboratoire pour déposer une demande d'autorisation d'accès précoce (AP)	Délai HAS pour rendre sa décision
<p>Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) en cours d'instruction à l'ANSM</p> <p>= Demandes déposées à l'ANSM avant le 01/07/2021 et n'ayant pas encore fait l'objet d'une décision de l'ANSM au 01/07/2021</p> <p>Décret Art 4 II – A et B</p>	<p>Dépôt AAP à partir du 01/07/2021</p>	<p>Si dépôt le 01/07/2021 et le 31/10/2021 : 4 mois</p> <p>Si dépôt après le 31/10/2021 : 3 mois</p>
<p>Demandes de prise en charge temporaire (PECT) en cours d'instruction ministre / CT</p> <p>= Demandes déposées avant le 01/07 et n'ayant pas fait l'objet d'une décision du ministre au 01/07/2021</p> <p>Décret Art 4 II, E</p>	<p>Dépôt AAP à partir du 01/07/2021</p>	<p>Si dépôt entre le 01/07 et le 31/10/2021 : 4 mois</p>
<p>Nouvelles demandes d'AP déposées entre le 01/07/2021 et le 31/10/2021</p> <p>= Toutes demandes d'AP pour des indications n'ayant pas encore eu d'ATUc et pour lesquelles le laboratoire n'avait pas déposé de demande d'ATUc à l'ANSM avant le 01/07/2021</p> <p>Décret Art 4 II– A.</p>	<p>n/a</p>	<p>Si dépôt le 01/07/2021 et le 31/10/2021 : 4 mois</p> <p>Si dépôt après le 31/10/2021 : 3 mois</p>
<p>ATUc en cours de validité</p>	<p>Si dans sa décision, l'ANSM a fixé une date de fin ATUc comprise entre 01/07 et 30/09/2021 :</p>	<p>2 mois</p>

<p>Ayant obtenu AMM avant le 01/07/2021 Et pour lesquelles l'ANSM a fixé, par décision antérieure au 01/07/2021, une date de fin d'ATUc après le 01/07/2021</p> <p>Décret Art 4 II - D, 2</p>	<p>Dépôt AAP avant le 01/08/2021</p>	
	<p>Si dans sa décision, l'ANSM a fixé une date de fin ATUc comprise entre le 01/10 et 31/10/2021 :</p> <p>Dépôt AaP 2 mois avant date de fin fixée par ANSM</p>	<p>2 mois</p>
	<p>Si dans sa décision, l'ANSM a fixé une date de fin ATUc après le 31/10/2021 :</p> <p>dépôt AAP 3 mois avant date de fin fixée par ANSM</p>	<p>3 mois</p>
<p>ATUc en cours de validité</p> <p>Ayant obtenu AMM avant le 01/07/2021</p> <p>Mais l'ANSM n'a pas fixé de date de fin d'ATUc par décision antérieure au 01/07</p> <p>Décret Art 4 II- D. 1°</p>	<p>Dépôt AAP avant le 01/08/2021</p>	<p>2 mois</p>
<p>ATUc en cours de validité</p> <p>Obtention AMM après le 01/07/2021 et au moins 4 mois avant l'échéance de l'ATUc</p> <p>Décret Art 4 II, D-3°</p>	<p>Dépôt AAP dans le mois suivant AMM</p>	<p>3 mois</p>
<p>ATUc en cours de validité</p> <p>Pas d'AMM obtenue avant le 01/07/2021 ni au moins 4 mois avant échéance de l'ATUc</p> <p>Décret Art4 II. C</p>	<p>Si échéance ATUc avant le 01/10/2021 :</p> <p>Dépôt AAP avant le 01/08/2021</p>	<p>2 mois</p>
	<p>Si échéance ATUc entre le 01/10 et le 31/10/2021 :</p> <p>Dépôt AAP 2 mois avant échéance ATUc</p>	<p>2 mois</p>

Si échéance ATUc après le
31/10/2021 :

Dépôt AAP 3 mois avant
échéance ATUc

3 mois

Pour toutes ces demandes d'AAP, il conviendra de sélectionner, sur la plateforme SÉSAME, le périmètre (pré-AMM ou post-AMM) puis le type de demande (première demande) et de renseigner le dossier type en respectant les consignes dédiées aux premières demandes d'autorisation d'accès précoce.

A noter que le périmètre de la demande « **Sollicitation de continuité de prise en charge précoce suite à l'obtention de l'AMM (pré-AMM => post AMM)** » (cf. [Rubrique 4.5](#)) concerne uniquement des indications disposant déjà d'une AAP délivrée par la HAS. Ce périmètre ne doit pas être sélectionné pour les indications bénéficiant d'une ATUc délivrée par l'ANSM en cours de validité et pour lesquelles une AMM est obtenue. Dans cette situation, il convient de déposer une première demande d'AAP auprès de la HAS en sélectionnant dans SÉSAME : « L'indication concernée par la demande est autorisée dans le cadre d'une AMM (post-AMM) » et « première demande » même si l'indication bénéficie d'une ATUc en cours de validité.

Par ailleurs, à l'occasion de cette demande d'AAP, dans le cas où le médicament bénéficie d'une ATUc et qu'un PUT est déjà en cours, il est préconisé de soumettre un projet de PUT-RD en utilisant le [nouveau modèle disponible](#) sur le site internet de la HAS. Pour l'annexe 1, durant la phase transitoire, l'industriel peut toutefois conserver les fiches de suivi médical et de collecte de données du PUT-RD en vigueur.

2. Le rendez-vous pré-dépôt

2.1. Objectifs du rendez-vous pré-dépôt

Le rendez-vous pré-dépôt est réservé aux demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM et se déroule conjointement avec les services de la HAS et de l'ANSM.

Ce rendez-vous n'est pas obligatoire, mais fortement encouragé dans l'objectif de discuter de l'éligibilité de la demande au regard des critères de l'accès précoce, du contenu du dossier à déposer, du calendrier de dépôt et notamment du type de données à recueillir dans le PUT-RD au regard des préconisations du guide de dépôt. Le rendez-vous pré-dépôt ne constitue pas une évaluation et ne préjuge pas des conclusions de l'ANSM et de la HAS sur la demande d'accès précoce.

Dans l'objectif de disposer d'une vision exhaustive des données disponibles, le prérequis pour solliciter un rendez-vous pré-dépôt est de disposer d'un maximum de données qui seront déposées lors de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM.

L'objectif de ces rendez-vous est de permettre aux laboratoires d'anticiper au mieux l'évaluation de l'ANSM et la décision de la HAS, ainsi que le choix des données à recueillir dans le cadre du PUT-RD afin de répondre aux attentes des deux agences.

Les rendez-vous pourront être refusés notamment :

- si un accès précoce antérieur a été refusé pour une indication donnée et qu'aucun nouvel élément n'est disponible pour cette indication ;
- si la demande de rendez-vous est réalisée trop en amont de la date de dépôt envisagée.

2.2. Modalités pratiques de demande de rendez-vous pré-dépôt

Afin de disposer d'une visibilité suffisante des éléments étayant les critères de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM, le rendez-vous doit être effectué dans un délai de 2 à 3 mois avant la date envisagée du dépôt de la demande d'autorisation d'accès précoce.

Un [calendrier des dates de rendez-vous](#) est mis en ligne sur le site de la HAS.

La demande de rendez-vous pré-dépôt s'effectue directement dans la plateforme SÉSAME avec le motif dédié : sollicitation RDV pré-dépôt accès précoce pré-AMM.

Les informations à renseigner dans le formulaire en ligne concerneront principalement les points suivants :

- indication revendiquée ;
- date de demande d'AMM ou date prévisionnelle de demande dans l'indication concernée ;
- existence d'un avis favorable (CHMP ou d'un pays rapporteur dans le cadre d'une RMP/DCP) dans l'indication concernée par l'accès précoce ;
- essais cliniques autorisés en France ;
- date prévue de demande d'autorisation d'accès précoce ;
- argumentaire synthétique de chaque critère d'éligibilité à une autorisation d'accès précoce ;
- nombre estimé de patients/an à traiter dans l'indication revendiquée.

Après avoir complété en ligne le formulaire SÉSAME, le laboratoire reçoit via SÉSAME un accusé de réception de sa demande de rendez-vous. Après étude de la demande par la HAS et l'ANSM, le laboratoire reçoit via SÉSAME une confirmation du rendez-vous ou un refus motivé du rendez-vous, dans un délai approximatif de 8 à 10 jours.

En cas de confirmation, le laboratoire sera invité à sélectionner un créneau de rendez-vous parmi le ou les créneaux indiqués dans le mail de confirmation sur la plateforme SÉSAME ou le échéant, un créneau libre sur cette même plateforme SÉSAME, selon le calendrier mis à disposition à cet effet.

2.3. Organisation et déroulement du rendez-vous pré-dépôt

Le rendez-vous se tient sur une durée d'une heure avec 30 minutes de présentation par le laboratoire et 30 minutes d'échanges.

Dans un objectif d'efficacité des échanges, il est fortement conseillé de limiter les participants du laboratoire à un maximum de 6 personnes. Les rendez-vous sont réalisés uniquement par visioconférence, exceptionnellement en présentiel à la demande des agences. Le laboratoire reçoit au plus tard la veille un lien lui permettant de rejoindre la visioconférence.

Les discussions lors du rendez-vous pré-dépôt seront structurées à partir d'une présentation au format PowerPoint réalisée par le laboratoire. La présentation devra être uniquement axée sur la demande d'autorisation d'accès précoce et ne devra pas porter sur la description du laboratoire, son portefeuille de médicaments, etc.

2.3.1. Préconisations sur le contenu de la présentation

La présentation devra être axée sur les éléments suivants :

- le médicament, l'indication concernée et le besoin médical afin de comprendre le contexte de la demande. Si la description de la maladie est abordée, elle devra être faite de façon succincte ;
- les aspects réglementaires : AMM existante dans une autre indication, accès compassionnel préalable, calendrier de développement clinique et de soumission du dossier de demande d'AMM, date attendue de l'AMM ;
- un argumentaire détaillé justifiant de l'éligibilité de la demande à chaque critère de l'AAP, et notamment les données permettant de présumer un rapport bénéfice/risques favorable ;
- les études cliniques en cours et à venir dans l'indication visée par la demande d'autorisation d'accès précoce et dans les autres indications potentielles ;
- la population cible estimée ;
- le PUT-RD envisagé et notamment les variables à collecter (cf [chapitre 5 Élaboration du PUT](#)) ;
- la date estimée de disponibilité du médicament.

2.3.2. Documents attendus avant la tenue du rendez-vous pré-dépôt

La présentation ainsi que la liste des participants (nom, titre, adresse e-mail) devront être adressées via la plateforme SÉSAME **au minimum 8 jours** avant la date du rendez-vous.

2.3.3. Documents attendus après la tenue du rendez-vous pré-dépôt

À l'issue du rendez-vous, il pourra être conseillé à l'industriel de s'orienter vers un autre dispositif que l'accès précoce. Le laboratoire transmet via SÉSAME un relevé des échanges du rendez-vous dans les 5 jours suivant le RDV pré dépôt. Ce relevé des échanges n'est pas liant.

3. Les demandes d'autorisation d'accès précoce par l'industriel

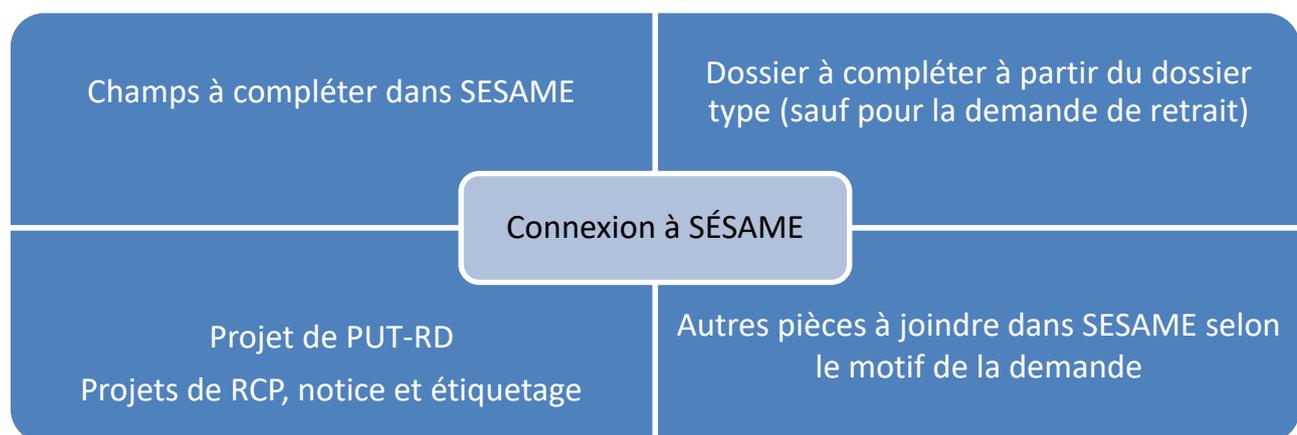
3.1. Informations générales

Toutes les demandes se font sur la plateforme **SÉSAME**. Tous les échanges entre l'industriel et l'une des instances en charge de l'évaluation, HAS ou ANSM ou ministère de la santé et de la sécurité sociale (MSS), relatifs à la recevabilité et à la complétude d'une demande déposée sur SÉSAME, **se font également exclusivement par messages envoyés via la plateforme SÉSAME** (<https://sesame.has-sante.fr/portail/>).

Pour plus d'informations sur SÉSAME, vous pouvez consulter :

- la [FAQ](#) ;
- le [mode opératoire](#).

Schéma 1 : bilan des éléments à soumettre sur SÉSAME



Quel que soit le motif de la demande, les informations devront être saisies directement sur la plateforme SÉSAME (via des champs à remplir) et pourront être sauvegardées en brouillon.

En complément des informations directement renseignées dans la plateforme SÉSAME, pour toute demande autre qu'une **demande de retrait** d'une autorisation d'accès précoce, un dossier (au format Word) devra être transmis en pièce jointe. Selon le type de demande, des pièces complémentaires devront également être déposées en pièces jointes directement sur la plateforme SÉSAME.

La soumission d'une demande sur la plateforme SÉSAME et le dépôt de toute information entraînent leur transmission automatique et simultanée à la HAS et au ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale, et à l'ANSM pour les demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM.

Pour toute demande d'information complémentaire relative aux modalités de soumission électronique, un courriel peut être envoyé à : accesprecoce.medicament@has-sante.fr.

3.2. Les 5 motifs de dépôt dans SÉSAME :

Les motifs de dépôt dans SÉSAME sont :

1. **demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM ;**
2. **demande de renouvellement d'une autorisation** d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM avec notamment les rapports de synthèse selon la périodicité de soumission définie ;
3. **dépôt de nouvelles données** (résultats d'études cliniques, avis du CHMP, les rapports de synthèse en dehors des renouvellements ...), y compris lorsque cela fait suite à une demande de la HAS :
 - **avec sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce en vigueur ;**
 - **sans sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce en vigueur ;**
4. **obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM ;**
5. **demande de retrait** d'une autorisation d'accès précoce pré ou post AMM.

3.3. Documents types disponibles à télécharger

Plusieurs documents types rédigés conjointement par la HAS et l'ANSM sont disponibles pour aider les industriels à soumettre leur demande d'autorisation d'accès précoce.

– [Dossier type](#)

Ce dossier type est mis à disposition des industriels pour les aider à présenter les éléments requis à l'appui de la demande. Ce document sera rempli par l'industriel pour les demandes suivantes :

- première demande ;
- renouvellement ;
- soumission de nouvelles données (avec ou sans demande de modification) ;
- obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM.

Pour les demandes de retrait, la soumission d'un dossier n'est pas nécessaire et seule la saisie dans SÉSAME des éléments demandés sera nécessaire.

Il peut porter sur une ou plusieurs indications :

- n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

– [Modèle de PUT-RD](#) contenant des fiches et des annexes

– [Modèle de rapport de synthèse](#)

Où télécharger ces documents types ?

Ces documents sont disponibles sur le site de la [HAS](#) et de l'[ANSM](#). Les liens pour y accéder sont indiqués sur la plateforme [SÉSAME](#).

– Ces documents étant régulièrement mis à jour, l'industriel doit systématiquement les télécharger avant toute constitution de dossier afin de renseigner la dernière version.

3.4. Les étapes de la soumission de la demande

3.4.1. Connectez-vous à SÉSAME

Lors de la connexion à la plateforme SÉSAME (<https://sesame.has-sante.fr/portail/>), veuillez cliquer sur le cadre « accès précoce » présent sur la page, puis renseigner votre identifiant ainsi que les coordonnées du titulaire des droits d'exploitation du médicament et, le cas échéant, de son mandataire. Si l'industriel n'a jamais déposé de dossier sur SÉSAME, il doit demander la création d'un compte d'accès sur https://sesame.has-sante.fr/loc_fr/portail/requests/compte/.

3.4.2. Sélectionnez le motif de demande et complétez les champs dans SÉSAME

Sélectionnez le motif de demande en tenant compte du caractère pré ou post-AMM : première demande d'autorisation d'accès précoce, renouvellement, nouvelles données avec ou sans modification de l'autorisation initiale, sollicitation de la continuité de prise en charge précoce, délivrée en pré-AMM, à la suite de l'obtention de l'AMM, retrait.

Puis, différents champs seront à renseigner directement dans SÉSAME et seront adaptés au motif de la demande sélectionnée. Schématiquement, les informations à saisir concernent :

- l'identification et les coordonnées du titulaire des droits d'exploitation du médicament ;
- des informations sur le médicament (nom, DCI, classe ATC, indications) ;
- des caractéristiques complémentaires sur le médicament et son utilisation (médicament orphelin, test compagnon, DM associé, ...) ;
- le type de demande (première demande d'autorisation d'accès précoce, renouvellement, nouvelles données avec ou sans modification de l'autorisation initiale, cas particulier de l'obtention d'une AMM, retrait).

3.4.3. Complétez le dossier type et déposez-le sur SÉSAME

Ce [dossier](#) (au format Word) est rédigé par l'industriel à partir du modèle type disponible (appelé dossier type). Pour rappel, pour les demandes de retrait, seul le formulaire SÉSAME sera rempli.

L'industriel adapte le contenu selon la demande sollicitée en suivant les consignes figurant dans ce dossier type.

Nous vous invitons à vous reporter au [chapitre 4](#) pour les informations sur la constitution du dossier type.

3.4.4. Déposez les pièces à joindre sur SÉSAME

La liste des documents à déposer est disponible en fin du dossier type. Ces pièces sont à télécharger dans SÉSAME en tant que pièces jointes.

3.4.5. Réception d'un accusé d'enregistrement électronique de la demande dès son dépôt dans SÉSAME

Un accusé d'enregistrement électronique est automatiquement délivré lors du dépôt de la demande dans SÉSAME.

3.4.6. Comment fournir un complément d'information via SÉSAME ?

En cours d'instruction, en cas de dépôt d'un complément d'information qui n'était pas disponible lors du dépôt de la demande, celui-ci doit se faire en complétant le dépôt initial effectué sur SÉSAME via le bouton « compléter » présent sur la demande déjà déposée sur la plateforme.

4. Comment remplir le dossier type en fonction de la demande ?

4.1. Consignes quelle que soit la demande

Le dossier complété par l'industriel à l'appui de sa demande doit étayer le fait que le médicament satisfait aux critères réglementaires d'octroi d'une autorisation d'accès précoce.

Les attentes et préconisations de la HAS, concernant les critères cités dans le paragraphe 1.1 Contexte réglementaire (autre que l'efficacité et la sécurité de ce médicament fortement présumées) et le recueil de données, figurent dans la [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

Les consignes générales concernant les règles de rédaction du dossier figurent dans le guide de soumission d'un [dossier auprès de la Commission de la Transparence en vue d'une inscription ou d'un maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du CSS et L. 5123-2 du CSP](#).

4.2. Demande initiale

La demande d'autorisation d'accès précoce peut concerner :

- une indication qui n'a pas encore d'AMM en France (autorisation d'accès précoce pré-AMM) :
 - soit pour un nouveau médicament,
 - soit pour une nouvelle indication d'un médicament ayant déjà une AMM ; la demande d'autorisation d'accès précoce est alors faite pour l'extension d'indication en question (ex ATU de cohorte « d'extension ») ;
- une indication qui a obtenu son AMM en France (autorisation d'accès précoce post-AMM).

4.2.1. Les critères d'éligibilité

Le dossier fourni par l'industriel comportera un descriptif des données cliniques, un argumentaire pour justifier que le médicament satisfait à tous les critères d'éligibilité à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication considérée. Il sera également précisé quel type de données il est proposé de recueillir dans le cadre du PUT.

La partie 8.1 du dossier type est prévue pour détailler le contexte médical. L'industriel pourra argumenter la gravité, la rareté ou le caractère invalidant de la maladie ciblée.

La partie 8.2 a pour objectif de présenter les données d'efficacité et de tolérance disponibles dans l'indication considérée. En cas de demandes pour plusieurs indications, chaque indication doit être présentée de façon distincte. Au sein de cette partie, le laboratoire devra présenter le plan de développement clinique du médicament en mettant le cas échéant en évidence le calendrier estimé des inclusions et de disponibilité des résultats.

Il est attendu qu'il présente ensuite le schéma précis des études cliniques du plan de développement relatives à l'indication sollicitée. Pour les études de phase II et III, et en particulier l'étude pivot, le modèle de tableau décrit dans le dossier type, en vue d'une inscription ou d'un maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du CSS et L. 5123-2 du CSP, devra être systématiquement rempli. La bonne qualité du remplissage fera partie intégrante de

la recevabilité administrative du dossier. Pour chaque étude, il est attendu que le laboratoire explicite clairement les éventuelles différences entre les critères d'inclusion ou de non-inclusion et la population revendiquée pour l'autorisation d'accès précoce. Une synthèse des résultats disponibles est réalisée.

La partie 8.3 présentera la stratégie thérapeutique et identifiera les comparateurs cliniquement pertinents. À partir de la liste des comparateurs cliniquement pertinents, le laboratoire devra argumenter en quoi certains ne sont pas retenus comme des traitements appropriés en motivant ses propos au regard de la [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

La partie 8.4 devra justifier si la mise en œuvre du traitement, dans la ou les indications considérées, ne peut être différée. L'argumentaire devra se faire en fonction de l'existence ou non de traitement approprié conformément à la [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

La partie 8.5 devra argumenter le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un comparateur cliniquement pertinent, en s'appuyant sur la définition décrite dans la [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

4.2.2. Les données disponibles relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament

Pour les demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, pour un nouveau médicament, toutes les données pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques disponibles au moment de la demande devront être fournies, y compris les données intermédiaires issues des études en cours.

La présentation de ces données doit être la plus proche possible de celle requise pour les dossiers de demande d'AMM ou d'autorisation d'essai clinique (AEC). Il est possible de faire référence au dossier de demande d'AMM si une demande est en cours d'évaluation.

Pour les demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour une nouvelle indication d'un médicament disposant déjà d'une AMM, seules les données pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques disponibles en lien avec la nouvelle indication au moment de la demande devront être fournies, y compris les données intermédiaires issues des études en cours.

Cette partie est sans objet pour les demandes d'autorisation d'accès précoce post-AMM. Les informations sur l'efficacité et la tolérance seront détaillées dans la partie sur la présomption d'innovation.

4.2.3. Les projets de RCP, de notice et d'étiquetage

Ces projets, fournis en pièces jointes dans SÉSAME, doivent être rédigés selon le format type en vigueur pour les demandes d'AMM ; le contenu peut en revanche différer en fonction des données disponibles à date.

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 besoin, une dérogation transitoire à ces exigences peut être sollicitée lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient ou afin de mettre à disposition le médicament dans le délai prévu au 12°) de l'article R. 5121-68 du CSP, selon les modalités prévues au dernier alinéa du I de l'article R. 5121-144.

4.2.4. Le projet de PUT-RD (cf. partie dédiée)

Un projet de PUT-RD devra être téléchargé dans SÉSAME lors de la soumission de la demande et rédigée selon les recommandations précisées dans la [partie 5](#) de ce document ainsi que dans la [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

4.2.5. Autres aspects

Le dossier type comporte plusieurs chapitres afin de permettre d'apporter des informations sur notamment :

- le contexte réglementaire ;
- la liste des experts cliniciens français ayant participé aux essais/études cliniques, aux groupes de travail pour le compte du laboratoire sur le médicament ou à titre de conseil sur le médicament ;
- la liste des associations de patients concernées par la maladie visée ;
- l'existence ou non de centre(s) de référence de la maladie ;
- l'existence de registre(s) en place ou à venir ;

Par ailleurs, des données économiques seront transmises dans le dossier. Elles ne seront pas utilisées pour l'instruction de la demande d'autorisation par l'ANSM et la HAS mais adressées au ministère.

4.2.6. Pré-dépôt de dossiers pour une demande initiale d'autorisation d'accès précoce post-AMM

Afin d'accélérer la procédure d'instruction et de permettre un accès rapide des patients aux médicaments, la HAS propose aux laboratoires de déposer les dossiers relatifs à des demandes d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans SÉSAME dès le dépôt de la demande d'AMM auprès de l'agence européenne des médicaments (EMA) et avant l'avis positif du CHMP. Ils devront impérativement être complétés au moment de la décision de l'AMM, ce qui déclenchera la phase d'examen de la recevabilité administrative de la demande par la HAS (cf. *infra* 6.1.1 La recevabilité). Le délai d'instruction réglementaire ne commencera à courir qu'à compter de la réception d'un dossier complet.

La HAS encourage les laboratoires qui s'engagent dans cette démarche à pré-déposer en parallèle leurs dossiers relatifs à des demandes de remboursement auprès de la CT (cf. procédures de *fast tracking*). Pour rappel, ce pré-dépôt n'exonère pas les laboratoires du dépôt formel d'une demande d'inscription au remboursement auprès du ministre après octroi de l'AMM.

4.3. Renouvellement d'une autorisation d'accès précoce

La demande de renouvellement est accompagnée d'un **dossier complet comportant les informations actualisées** transmises lors de la demande initiale.

Le laboratoire est également tenu de déposer toute nouvelle information, obtenue au cours de la période d'autorisation précédente sur le médicament et les conséquences de son utilisation. Le laboratoire doit indiquer quels sont les changements intervenus depuis la dernière autorisation d'accès précoce ou propositions de changements relatifs aux critères d'éligibilité, du PUT-RD, du RCP, de la notice ou de l'étiquetage.

La HAS refuse le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce si les conditions prévues par l'article L. 5121-12 ne sont pas remplies. Ainsi, **la demande de renouvellement doit impérativement être déposée au plus tard 3 mois avant l'échéance de l'autorisation**, dans les mêmes conditions que la première demande.

La HAS peut proposer au laboratoire de renouveler une autorisation à l'occasion de la modification de cette dernière, conformément au IV de l'article R. 5121-72 du CSP (cf. rubrique ci-après sur la demande de modification).

4.4. Dépôt de nouvelles données avec ou sans modification d'une autorisation d'accès précoce

L'industriel a l'obligation de déposer et de transmettre sans délai, en signalant la portée, toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance, et qui pourrait entraîner une modification de l'appréciation de l'un des critères d'éligibilité, conformément à l'article R. 5121-71-1 du CSP.

4.4.1. Nature des données à déposer

Il s'agit des données concernant l'indication mentionnée dans l'autorisation et/ou des données relatives à la sécurité concernant toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation.

Il s'agit notamment :

- de toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est disponible ;
- **des résultats de toutes les études**, en particulier des études de sécurité et d'efficacité, et les résultats des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales effectuées dans ou en dehors de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen, qu'ils soient favorables ou défavorables ;
- **de l'avis du CHMP** ou du *Reference Member State* (RMS) ou de l'ANSM ;
- des rapports périodiques de synthèse du PUT à déposer selon la fréquence prédéterminée dans le PUT-RD annexé à l'autorisation d'accès précoce ;
- de toute modification de la stratégie thérapeutique dans la maladie concernée (nouvel entrant notamment).

À l'occasion de leur transmission, y compris lorsque cela fait suite à une demande de la HAS, l'industriel précisera s'il estime que ces nouvelles données devraient **entraîner une modification de l'autorisation** en vigueur ou non.

4.4.2. Nouvelles données avec sollicitation de modification de la décision par l'industriel

Cette sollicitation de modification peut porter sur :

- l'autorisation d'accès précoce ;
- et/ou le PUT-RD ;
- et/ou le RCP, notice ou étiquetage.

Si les conditions d'octroi ne sont plus remplies, la HAS peut modifier, suspendre ou retirer la décision d'accès précoce après que le laboratoire a été invité à fournir ses observations.

Lorsque le laboratoire sollicite une modification de l'autorisation, il joint un dossier actualisé détaillant la nature de la modification, un argumentaire et les données la justifiant, ainsi que son impact sur les éléments suscités.

Afin d'éviter les décisions multiples sur des temps courts, **la HAS peut proposer au laboratoire de renouveler une autorisation à l'occasion de la modification de cette dernière**, conformément au IV de l'article R. 5121-72 du CSP. Dans ce cas, elle informe le laboratoire de son souhait de procéder à un renouvellement d'AAP intégrant la modification. Le laboratoire doit formuler son accord via

SÉSAME dans un délai de 20 jours puis déposer un dossier de renouvellement dans le mois suivant la demande de renouvellement de la HAS.

La HAS pourra proposer le renouvellement, au cas par cas, notamment lorsque la date de dépôt de la modification intervient moins de 6 mois avant la date d'échéance de l'autorisation d'accès précoce.

4.4.3. Nouvelles données sans sollicitation de modification de la décision par l'industriel

Lorsque le laboratoire ne sollicite pas de modification de l'autorisation d'accès précoce, un argumentaire devra être fourni dans le dossier justifiant de l'absence de nécessité de modifier l'autorisation et ses annexes.

En l'absence de sollicitation de modification par le laboratoire, lorsque les conditions d'octroi ne sont plus remplies, la HAS et l'ANSM le cas échéant modifient la décision d'autorisation d'accès précoce. Dans ce cas, le laboratoire est informé par SÉSAME qu'une évaluation de ces données pourra conduire à une nouvelle décision de la HAS et sera invité à présenter ses observations par écrit dans le dossier type.

4.4.4. Modification à l'initiative de l'ANSM/HAS

Même en l'absence de nouvelles informations déposées par l'industriel, la HAS peut de sa propre initiative ou sur sollicitation de l'ANSM le cas échéant, modifier une autorisation d'accès précoce ou du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données lorsque les critères d'octroi ne sont plus remplis. L'industriel en est informé et invité à transmettre ses observations via SÉSAME. À ce titre, la HAS peut solliciter l'industriel pour qu'il dépose des nouvelles données dont elle aurait connaissance en vue d'une modification de l'autorisation d'accès précoce.

4.5. Obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce « pré-AMM »

Le laboratoire doit transmettre sans délai à la HAS, l'AMM obtenue dans une indication incluant tout ou partie de l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce (R. 5121-72, II du CSP).

Pour rappel, l'avis du CHMP doit être obligatoirement transmis dans le cadre d'un dépôt de nouvelles données (cf [section 4.4](#)).

Le motif de demande dans SÉSAME sera « *Continuité de l'accès précoce à la suite de l'obtention de l'AMM (pré-AMM => post-AMM)* ».

Ce motif SÉSAME peut recouvrir plusieurs demandes en lien avec l'autorisation d'accès précoce obtenue en pré-AMM, par exemple, une demande :

- **de continuité de prise en charge de l'indication ayant fait l'objet d'une AAP pré-AMM au titre d'une AAP post-AMM ;**
- **d'inclusion dans l'autorisation d'AP de présentations ou de dosages supplémentaires à l'autorisation préalable dès lors que ces derniers ont une AMM dans l'indication de l'autorisation d'accès précoce notamment aux fins de (R. 5121-72,II du CSP) :**
 - prévenir un risque de rupture de stock ou de tension d'approvisionnement de la spécialité faisant déjà l'objet de l'autorisation d'accès précoce ;
 - éviter les risques d'erreurs médicamenteuses ;

- améliorer l'adhésion des patients à leur traitement ;
- faciliter la prise du médicament.
- **d'autorisation d'AP post-AMM d'une nouvelle indication figurant dans l'AMM n'ayant pas bénéficié au préalable d'une autorisation d'accès précoce autorisée en pré-AMM.**

A l'occasion de l'obtention de l'AMM, l'autorisation d'accès précoce peut être modifiée, notamment pour n'inclure que l'indication ayant fait l'objet d'un accès précoce et figurant dans le libellé de l'autorisation de mise sur le marché.

En cas de refus d'AMM dans l'indication considérée, l'autorisation d'accès précoce peut-être suspendue ou retirée.

Dans le cas où plusieurs de ces demandes sont formulées, un seul dossier peut être déposé. Son contenu sera adapté pour comporter les informations liées à chacune des demandes.

Pour solliciter la continuité de prise en charge précoce à la suite de l'obtention de l'AMM pour une autorisation d'accès précoce pré-AMM, l'industriel précisera s'il sollicite des modifications ou non et argumentera sa demande.

Pour une demande visant à inclure des présentations ou des dosages supplémentaires à l'autorisation préalable dès lors que ces derniers ont une AMM dans l'indication de l'autorisation d'accès précoce, l'industriel indiquera les informations administratives et réglementaires et apportera les informations pour justifier la mise à disposition de ce nouveau conditionnement dans la rubrique 020 du dossier type.

Pour une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour une nouvelle indication (si l'indication AMM est plus large que l'indication de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM), l'industriel complètera toutes les rubriques du dossier en les segmentant pour détailler les informations indication par indication (c'est-à-dire un sous-chapitre pour l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce délivrée en pré-AMM et un sous-chapitre pour la nouvelle indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM).

Si l'indication de l'AMM est plus restreinte que l'indication de l'AAP pré-AMM, l'industriel précisera le libellé de la partie de l'indication n'ayant pas eu l'AMM dans la rubrique 020.

4.6. Suspension ou retrait d'une autorisation d'accès précoce

4.6.1. À l'initiative des agences

L'autorisation d'accès précoce peut être suspendue ou retirée par la HAS dans les situations suivantes :

- si l'une des conditions d'éligibilité n'est plus remplie ;
- si le laboratoire ne respecte pas ses engagements de :
 - dépôt d'une demande d'AMM dans les 2 ans suivant l'obtention de l'AAP pré-AMM ;
 - dépôt d'une demande d'inscription au remboursement dans le mois suivant l'obtention de l'AMM ;
- sur demande de l'ANSM, pour des motifs de santé publique, en cas de méconnaissance du PUT-RD en ce qui concerne les règles d'utilisation thérapeutique ou en cas de détérioration de la présomption d'efficacité ou de sécurité du médicament, résultant notamment des nouvelles

données de suivi ou de nouvelles données cliniques disponibles, d'un avis défavorable émis par le CHMP ou d'un refus d'AMM dans l'indication considérée.

Enfin, en cas d'urgence, une autorisation d'accès précoce peut être suspendue directement par l'ANSM pour l'un des motifs susvisés, dès lors notamment que sont portées à sa connaissance de nouvelles données visant à remettre en cause le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

Sauf dans ce dernier cas, la suspension ou le retrait n'intervient qu'après que le laboratoire en a été informé et invité à présenter ses observations dans un délai fixé par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant.

Les décisions de suspension précisent la durée de suspension qui ne peut excéder trois mois.

4.6.2. À l'initiative de l'industriel

Lorsque le laboratoire souhaite procéder au retrait de son autorisation d'AP, il en fait la demande auprès de la HAS via SÉSAME, conformément au II de l'article R. 5121-72-1 du CSP. Dans ce cas, il en indique les raisons (ex : survenue de signaux de tolérance, arrivée d'un traitement approprié, problèmes de production...).

5. Élaboration du protocole d'utilisation temporaire (PUT-RD)

5.1. Contexte et objectif du 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). **Le laboratoire est le responsable de traitement de données et a la charge réglementaire de la collecte de données.**

Les prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil des informations et de les transmettre aux laboratoires. Une convention entre le titulaire et l'établissement prévoit les modalités de dédommagement de l'établissement conformément au II de l'article R. 5121-70 du CSP, en application du 3e alinéa du IV de l'article L. 5121-12 du même code.

Les données à collecter n'ont pas pour objectif de remplacer un essai clinique ; elles seront collectées dans le cadre du soin.

Ce PUT-RD a plusieurs objectifs :

- apporter aux prescripteurs, aux pharmaciens et aux patients toute **l'information pertinente sur le médicament** et son utilisation ;
- **organiser la surveillance** des patients ;
- **recueillir des données** relatives notamment aux conditions d'utilisation du médicament, aux caractéristiques des patients traités, à l'efficacité du médicament, aux effets indésirables et à la qualité de vie résultant de cette utilisation en vue de l'élaboration et de la transmission à la HAS et à l'ANSM d'un rapport périodique de synthèse, leur permettant un suivi global du produit.

5.2. Modalités de recueil et exploitation des données

L'utilisation du médicament est soumise à une procédure de surveillance particulière conformément au PUT-RD.

L'acceptation du traitement impose le recueil de données concernant le patient relatives notamment à l'efficacité du médicament, en particulier sur la qualité de vie et les éventuels effets indésirables ou situations particulières. Un recueil de données succinct sur les conditions d'utilisation et les caractéristiques des professionnels de santé est également prévu.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce répondent aux dispositions du Règlement Général sur la Protection des Données (dit RGPD) et à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés » ainsi qu'aux conditions fixées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

La mise en œuvre du traitement de données précité, dès lors que les personnes résident en France, suppose la réalisation de formalités préalables auprès de la CNIL, conformément aux dispositions de la loi précitée, par le responsable de traitement et ce quel que soit son lieu d'établissement.

Les données relatives aux patients transmises permettent d'évaluer en continu les critères ayant justifié la délivrance d'une autorisation d'accès précoce, parmi lesquels une forte présomption de l'efficacité et de la sécurité du médicament prenant notamment en compte la qualité de vie du patient sous traitement. L'analyse de ces données permettra également, à terme, de contribuer à l'évaluation de ce médicament en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie. Ces données pourront également

faire l'objet d'une réutilisation ultérieure à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé dans les conditions prévues par le RGPD et la loi du 6 janvier 1978 modifiée et après accomplissement des formalités nécessaires auprès de la CNIL.

Le laboratoire est responsable de la collecte et de l'analyse de ces données. Il doit notamment s'assurer que les moyens nécessaires sont mis en œuvre pour faciliter et simplifier la collecte des données par les prescripteurs, pharmaciens et patients. Le laboratoire rédige des rapports transmis périodiquement à la HAS et à l'ANSM. Les résumés de ces rapports sont diffusés sur les sites internet de ces agences.

Un Centre Régional de Pharmacovigilance est désigné pour assurer au niveau national le suivi de l'autorisation d'accès précoce. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Conformément aux dispositions susmentionnées relatives à la protection des données, tout patient bénéficie d'un droit d'accès, de rectification de ses données personnelles ou une limitation du traitement. Il peut exercer les droits énoncés ci-avant par l'intermédiaire soit du médecin qui lui a prescrit le médicament en accès précoce, soit par l'intermédiaire d'un autre médecin de son choix. Le médecin pourra exercer ce droit pour le patient en s'adressant au contact RGPD du laboratoire (contact mentionné en première page du PUT-RD correspondant). Le patient a également le droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

Le traitement étant fondé sur une obligation légale, le patient ne bénéficie pas du droit d'opposition, à l'effacement ou à la portabilité de ses données.

Le laboratoire est tenu d'informer également tout médecin/pharmacien de la collecte de données personnelles les concernant dans les conditions prévues par le RGPD et la loi du 6 janvier 1978 modifiée. Ces professionnels peuvent exercer leurs droits en s'adressant au laboratoire (contact mentionné en première page du PUT-RD correspondant). Les données relatives aux professionnels transmises permettent la gestion des contacts avec le laboratoire.

5.3. Modalités pratiques

Le laboratoire fournit à la HAS, et à l'ANSM le cas échéant, un projet de PUT-RD rédigé en français. À cette fin, le laboratoire utilise le modèle disponible sur la plateforme SÉSAME ainsi que sur le site internet de la [HAS](#) et de l'[ANSM](#) et joint ce projet de PUT-RD au [dossier](#) de demande d'AAP dans SÉSAME.

Le projet de PUT-RD soumis par l'industriel est susceptible d'être adressé aux associations de patients et autres parties prenantes en vue de recueillir leur contribution pendant l'instruction, conformément à [l'article R. 5121-69 du CSP](#).

Le PUT-RD est défini par la HAS et est annexé à sa décision. Pour les demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, le protocole est élaboré en lien avec l'ANSM.

Lorsque l'autorisation d'accès précoce est octroyée implicitement² en application du A du II de l'article R. 5121-69 du CSP, le projet de protocole établi par l'ANSM est réputé applicable.

² Du fait du silence gardé par la HAS au-delà du délai d'instruction dès lors que l'avis de l'ANSM atteste dans ce même délai de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée (cf. 7.3.2 Décision du Collège de la HAS).

Une adaptation du PUT-RD peut être effectuée en cours d'autorisation d'accès précoce, notamment en cas d'obtention de l'AMM ou de modification substantielle de l'évaluation du bénéfice/risque.

5.4. Données à collecter

La collecte de données nécessite une déclaration de conformité auprès de la CNIL, en accord avec les exigences réglementaires en vigueur.

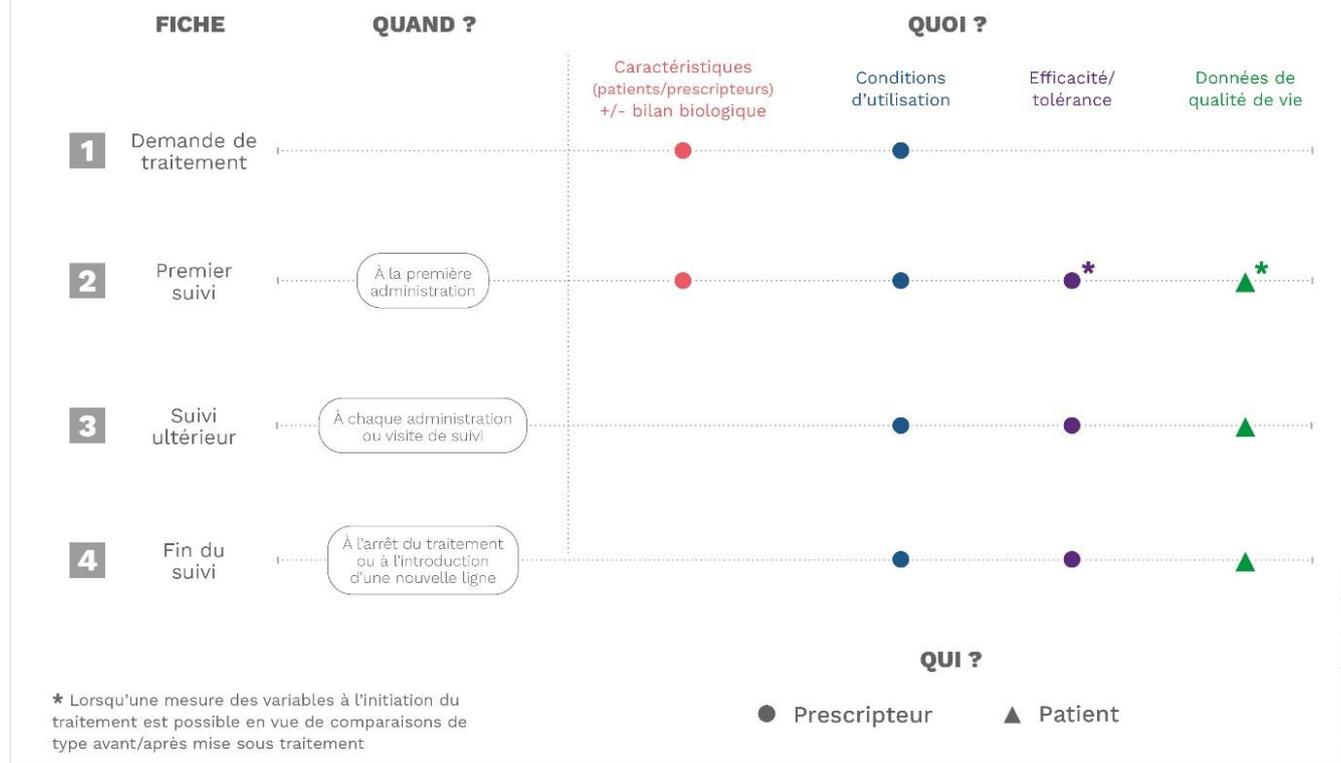
Les prescripteurs transmettent les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical. Un document d'information, disponible en annexe du PUT-RD, devra être remis par les prescripteurs aux patients pour les informer de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles. Les données seront collectées via **quatre types de fiches** constituant l'annexe 1 du PUT-RD à adapter en fonction du contexte clinique, selon le modèle disponible sur les sites internet de la HAS et de l'ANSM :

- la fiche de demande de traitement ;
- la fiche du premier suivi, à remplir lors de la première administration ;
- les fiches de suivis ultérieurs, à remplir à chaque administration ou à chaque visite de suivi (selon la posologie du médicament) ;
- et la fiche de fin de suivi, à remplir à l'arrêt du traitement ou à l'introduction d'une nouvelle ligne thérapeutique.

Le calendrier exact pour le remplissage des fiches devra être précisé dans le projet de PUT-RD soumis par l'industriel et adapté à chaque situation clinique de manière à s'intégrer dans la prise en charge.

ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS RECUEIL DE DONNÉES : QUAND, QUOI ET PAR QUI ?

4 fiches en annexe du PUT-RD



Afin d'obtenir des données de qualité, il est recommandé de limiter les variables à collecter et de ne sélectionner que celles qui permettront de documenter les caractéristiques des patients et des prescripteurs, les conditions d'utilisation, l'efficacité et la tolérance en pratique courante. Les attentes concernant ces items sont détaillées ci-dessous.

5.4.1. Caractéristiques des patients et prescripteurs

Afin de décrire les caractéristiques des patients, la fiche de demande d'accès au traitement prévoit notamment de collecter les données relatives :

- aux patients : sexe, poids, taille, âge, mois et année de naissance³, premières lettres du prénom et du nom ;
- aux prescripteurs : spécialité, zone géographique, type d'établissement ;
- à la maladie, aux comorbidités et aux traitements antérieurs reçus ;
- aux bilans biologiques d'intérêts, lorsqu'un bilan biologique est pertinent ou lorsqu'une valeur biologique conditionne l'utilisation d'un médicament (thérapie ciblée par exemple).

Les éventuelles modifications de ces variables devront être rapportées dans la première fiche de suivi, à l'initiation du traitement.

³ la date de naissance complète peut être collectées si nécessaire dans un contexte pédiatrique (JJ/MM/AAAA)

5.4.2. Conditions d'utilisation

Toutes les fiches du PUT-RD devront permettre la collecte des principales informations concernant les conditions d'utilisation du médicament :

- la posologie prescrite : dose, durée et fréquence d'administration ;
- les traitements concomitants d'intérêt : tout médicament co-prescrit en association au médicament autorisé en accès précoce ou en lien avec la maladie concernée ;
- les éventuelles interruptions de traitement temporaires ou définitives (*uniquement dans les fiches de suivi à remplir après la première administration à chaque visite en fonction du calendrier indiqué dans le PUT-RD*).

5.4.3. Données d'efficacité et de tolérance dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM

Le recueil de données dans le cadre du PUT-RD ne s'inscrit pas dans le plan de développement clinique dont l'objectif est de démontrer de façon robuste l'intérêt thérapeutique d'un médicament.

Toutefois, une collecte succincte de variables d'efficacité et de tolérance est attendue afin d'obtenir des premières données en condition réelle d'utilisation. Les données à recueillir peuvent concerner les patients éligibles définis dans l'autorisation d'accès précoce, qui peuvent être des populations non représentées ou insuffisamment représentées dans les essais cliniques en cours.

Dans l'objectif de recueillir des données exhaustives et de qualité, il est recommandé de restreindre la collecte aux seules variables d'intérêt centrées sur :

- les **données de mortalité**. Lorsque la mortalité dans l'indication est connue pour être élevée, les motifs des décès observés seront également à recueillir ;
- le **critère de jugement principal de l'étude pivot**, dès lors que sa collecte est faisable en routine et intégrée au parcours de soin du patient. Une adaptation de la méthode de mesure du critère de jugement est possible pour s'adapter à la pratique courante (ex. : évaluation par le prescripteur au lieu d'une évaluation centralisée). Si le critère de jugement principal de l'étude pivot n'est pas collectable en routine, un critère de jugement secondaire pourra être retenu et le choix devra être argumenté par le laboratoire ;
- un **questionnaire destiné aux patients (*Patients Reported Outcomes Measures - PROMs*)** collectant des données permettant d'analyser la qualité de vie et/ou toutes autres mesures pertinentes pour les patients. Plus spécifiquement il est recommandé de :
 - intégrer un auto-questionnaire spécifique de la maladie (PROMs) dès lors que la mesure est pertinente en pratique courante. La validité et l'interprétation de ce questionnaire dans la maladie investiguée devront être justifiées par une revue de la littérature. La réutilisation de l'autoquestionnaire de l'essai clinique pivot est encouragée si pertinent. En oncologie, les questionnaires FACT-G⁴ et EORTC QLQ-30⁵, fréquemment utilisés⁶ et validés en langue française, peuvent être considérés dans le cadre de ces PUT-RD ;
 - ou de prévoir l'utilisation d'une question de type « Patient Global Impression of Change » ou d'un questionnaire de qualité de vie générique en l'absence d'auto-questionnaire spécifique validé dans la maladie ;

⁴ Functional Assessment of Cancer Therapy - General

⁵ [European Organisation for Research and Treatment of Cancer](#) Quality of Life Questionnaire Core 30

⁶ T. Lockett et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol.* 2011; 22: 2179-90

- des données de **tolérance** (nature, gravité, durée des effets indésirables) qui devront être déclarées selon la procédure de pharmacovigilance (voir 5.3.5).

Le laboratoire qui assure l'exploitation du médicament peut proposer **tout autre critère de jugement d'efficacité et/ou de tolérance pertinent** dès lors qu'il s'inscrit dans la pratique courante. En particulier, le laboratoire peut proposer de collecter un critère secondaire de jugement de l'étude pivot si celui-ci est plus représentatif de la pratique courante que le critère de jugement principal. Il est attendu du laboratoire d'argumenter le choix des variables proposés.

Il est recommandé, le cas échéant, 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.

Les données d'efficacité et de tolérance devront être renseignées dans les fiches de suivi de traitement à chaque visite en fonction du calendrier indiqué dans le PUT-RD.

5.4.4. Données d'efficacité et de tolérance dans le cadre d'un accès précoce post-AMM

Dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce post-AMM et conformément au I, C de l'article R. 5121-70 du CSP, le PUT-RD sera constitué, pour le périmètre de l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce :

- du résumé des caractéristiques du produit ;
- ainsi que, le cas échéant, des éléments relatifs notamment aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation effective du médicament, à l'efficacité du médicament (en particulier liée à la qualité de vie), et aux effets indésirables résultant de cette utilisation.

En pratique, et dans la majorité des cas :

- lorsque le médicament obtient l'AMM en cours d'autorisation d'accès précoce (passage d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM à une autorisation d'accès précoce post-AMM), le PUT-RD est maintenu par la HAS jusqu'à la fin de l'accès précoce, pour les parties caractéristiques des patients/prescripteurs, conditions d'utilisation et efficacité, sauf si une adaptation est nécessaire ou demandée par le laboratoire titulaire de l'AMM. Les données de tolérance sont à collecter selon le circuit classique de pharmacovigilance (voir 5.3.5) ;
- lorsque l'autorisation d'accès précoce est octroyée après l'obtention de l'AMM, la collecte de données, si nécessaire et pertinente, pourra être limitée aux seules données concernant les caractéristiques des patients/prescripteurs et les conditions d'utilisation.

5.4.5. Pharmacovigilance

Les événements indésirables sont à déclarer selon la procédure décrite en annexe V du modèle de PUT-RD.

La déclaration se fait via les fiches du PUT-RD selon les modalités prévues dans ce document pour les produits ne disposant pas d'AMM ou directement aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) pour les médicaments disposant déjà d'une AMM (dans l'indication visée par l'autorisation d'accès précoce ou dans une autre indication).

Si l'effet indésirable est déclaré directement par le professionnel de santé au laboratoire, ce dernier doit l'enregistrer dans ses bases de données et le déclarer à Eudravigilance sous 15 jours pour les effets indésirables graves et sous 90 jours pour les effets indésirables non graves.

Les cas de pharmacovigilance relatifs à un médicament faisant l'objet d'une autorisation d'accès précoce et ayant l'AMM dans au moins un pays de l'Espace économique européen peuvent être extraits d'Eudravigilance, grâce à un accès L2B. Pour les médicaments n'ayant aucune AMM dans l'Espace économique européen, les données peuvent être récupérées auprès de l'ANSM : pôle gestion du signal de la direction de la surveillance (anpv@ansm.sante.fr).

La demande devra être envoyée avec l'information fournie par XEVMPD.

5.5. Qualité et format des données

5.5.1. Recommandations pour la qualité des données

Le laboratoire qui assure l'exploitation du médicament a la responsabilité du recueil des données ainsi que la mise en place du PUT-RD élaboré à destination des professionnels de santé et des patients. Il est donc attendu que le laboratoire exploitant le médicament autorisé en accès précoce soit vigilant sur la collecte de données et sur la qualité de ces données.

À cette fin, **il est recommandé au laboratoire de mettre en place un plan de *data management* minimal qui devra notamment préciser :**

- **les sources de données**, avec des détails sur le système de recueil de données, les conditions d'hébergement et le flux des données. Le recours à des plateformes électroniques ou portails web est à privilégier pour faciliter la collecte de données sur le terrain. Dans ce cas, un guide utilisateur devra être rédigé par le laboratoire pour faciliter l'utilisation de la plateforme par les acteurs de terrain ;
- **le système de validation des données**, décrivant notamment le plan mis en place pour détecter les données aberrantes, manquantes ou en dehors des intervalles définis ;
- **un plan *d'audit trail*** sur les outils de collecte pour un traçage de l'historique de la base de données ;
- **les règles de codage médical** utilisées pour la saisie des variables d'intérêt. Il est préconisé d'harmoniser le codage des données et de concevoir la collecte pour faciliter un chaînage aux données du système national des données de santé (SNDS), notamment en vue de leur réutilisation pour une éventuelle étude post-inscription ;
- **et les conditions d'archivage des données.** Le stockage des bases de données générées par les PUT-RD sur le *Health Data Hub* est conseillé pour favoriser leur réutilisation à des fins de recherche.

Le taux de données manquantes devra être indiqué dans le rapport de synthèse. La [doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce](#) précise qu'il est attendu moins de 10 % de données manquantes.

5.5.2. Analyses des données

Bien qu'il s'agisse d'un recueil de données dans le cadre du soin, pour les autorisations d'accès précoces pré-AMM, la HAS recommande la mise en place d'un plan d'analyse statistique descriptif minimal à détailler dans une annexe [du document type déposé sur SÉSAME](#). Les liens pour y accéder sont également indiqués sur la plateforme SÉSAME.

L'industriel adresse le rapport de synthèse et un projet de résumé du rapport de synthèse à la Haute Autorité de santé, au ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale et le cas échéant à l'ANSM, via SÉSAME, selon le calendrier déterminé dans le PUT-RD. Des modèles de rapports et résumés sont disponibles sur [le site internet de la HAS](#). Les résumés sont publiés par la HAS et le cas échéant

par l'ANSM sur leurs sites internet. Le laboratoire partage les résumés des rapports de synthèse aux professionnels de santé ayant utilisé le médicament ainsi qu'aux CRPV et aux centres antipoisons.

Les rapports comportent notamment :

- des données actualisées sur le statut du produit à l'étranger : demande d'AMM, AMM, désignation « médicament orphelin » le cas échéant ;
- la description des modalités réelles d'utilisation du médicament dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce (population, posologies, critères d'utilisation, associations médicamenteuses, ...) à partir de toutes les informations recueillies par les prescripteurs dans les fiches prévues à cet effet ;
- le nombre de données manquantes et les mesures effectivement mises en place par le laboratoire pour les minimiser ;
- les données d'efficacité recueillies ;
- les données de pharmacovigilance (fournir le dernier PSUR disponible) ;
- les données de qualité de vie selon le questionnaire utilisé ;
- le cas échéant, des données actualisées relatives aux essais cliniques.

Le résumé contient un descriptif de l'ensemble des données collectées pendant l'autorisation d'accès précoce (données recueillies depuis le rapport précédent et données cumulées) dans le cadre du PUT-RD ainsi que toute nouvelle information pertinente sur le médicament depuis l'octroi de l'autorisation d'accès précoce, particulièrement en termes de conditions réelles d'utilisation, de sécurité d'emploi et de qualité de vie. Il contient également une analyse actualisée du rapport bénéfice/risque du médicament.

6. Processus de décision

6.1. Instruction et règles de suspension

6.1.1. La recevabilité

Accusé d'enregistrement électronique de la demande

Dès qu'une la demande relative à une autorisation d'accès précoce est déposée dans SÉSAME, le demandeur reçoit un accusé d'enregistrement électronique automatique. Cet accusé de réception atteste uniquement de la réception d'une demande et non de la recevabilité du dossier.

Accusé de réception du dossier complet

Pour être déclarée complète et permettre l'instruction du dossier, la demande d'autorisation d'accès précoce doit obligatoirement comporter les informations listées à l'[article R. 5121-68 du CSP](#).

Dans les 10 jours suivant l'accusé d'enregistrement électronique automatique, la HAS, en lien avec le MSS et, le cas échéant, avec l'ANSM (pour l'accès précoce pré-AMM), vérifie la complétude du dossier au regard de l'[article R. 5121-68 du CSP](#).

À l'issue de ce délai :

- ➔ **lorsque le dossier est complet, la HAS délivre un accusé de réception de dossier complet, qui constitue le point de départ du délai réglementaire d'instruction visé à l'[article R. 5121-69 du CSP](#)** (cf. [section 6.3.2.3](#)). Il est adressé au laboratoire par SÉSAME ;
- ➔ **en cas de dossier incomplet**, la HAS, le cas échéant sur proposition de l'ANSM ou du MSS, notifie au laboratoire, via SÉSAME, la liste des documents manquants :
 - dans le cas où le laboratoire ne complète pas son dossier dans les 20 jours, sa demande est réputée abandonnée. Le demandeur est alors informé de l'abandon de sa demande via SÉSAME ;
 - si le laboratoire transmet les éléments manquants dans les 20 jours, la HAS vérifie si le dossier est désormais complet et, dans l'affirmative, délivre un accusé de réception de dossier complet, qui constitue le point de départ réglementaire du délai.

L'accusé de réception de dossier complet indique le numéro qui est attribué au dossier et qui devra figurer dans toutes les correspondances adressées par l'industriel à la HAS, l'ANSM ou au ministère.

Il est rappelé qu'une demande n'est considérée complète que si toutes les informations requises à l'[article R. 5121-68 du CSP](#) ont été fournies, y compris les données économiques et les pièces jointes demandées déposées dans SÉSAME.

Le délai d'instruction ne débute qu'à compter de la délivrance de l'accusé de réception de dossier complet, conformément à l'[article R. 5121-69 du CSP](#).

6.1.2. Instruction du dossier

Dès la délivrance de l'accusé de réception de dossier complet, l'instruction du dossier est entreprise par la HAS et par l'ANSM pour les demandes relatives aux accès précoce pré-AMM.

6.1.2.1. Modalités de contribution des industriels en cours d'instruction de la demande

La HAS, et le cas échéant l'ANSM, peuvent inviter le laboratoire à être entendu devant la CT au cours de l'instruction.

6.1.2.2. Modalités de contribution des associations de patients et autres parties prenantes

Après délivrance de l'accusé de réception du dossier complet, les associations de patients et d'utilisateurs sont informées sur le site de la HAS qu'une demande d'autorisation d'accès précoce a été déposée à la HAS. Cette information a pour objectif de leur permettre de transmettre à la HAS leurs observations sur le traitement évalué, en s'appuyant notamment sur leurs savoirs d'expérience relatifs à la maladie et ses traitements, à leurs parcours de soins et sur les critères qu'ils jugent pertinents pour évaluer les effets du traitement.

La HAS, et le cas échéant l'ANSM, peuvent inviter toute association de patients et d'utilisateurs du système de santé ou autres parties prenantes à être entendue par la CT au cours de l'instruction ou à adresser ses contributions écrites. La HAS pourra être amenée à interroger les associations de patients et d'utilisateurs du système de santé ou autres parties prenantes sur le projet de PUT conformément au IV de l'article R. 5121-69-1 du CSP.

6.1.2.3. Nouvelles données en cours d'instruction et règles de suspension des délais

Dépôt de nouvelles données par le laboratoire

En cours d'instruction d'une demande, le laboratoire transmet sans délai, en complétant son dossier sur la plateforme SÉSAME, toute information complémentaire se rapportant aux éléments constitutifs du dossier, notamment le dépôt de la demande d'AMM, et toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance de nature à influencer l'évaluation de la demande d'autorisation d'accès précoce.

Dans ce cas, conformément au IV de l'[article R. 5121-68 du CSP](#), la HAS peut suspendre le délai d'instruction pour un délai maximum de 45 jours. Le laboratoire est informé de cette suspension par SÉSAME.

Sollicitation du laboratoire par la HAS pour incomplétude clinique

En cours d'instruction, la HAS, le cas échéant sur proposition de l'ANSM, peut demander au laboratoire de lui transmettre des données complémentaires dans un délai maximum de 45 jours. Dans ce cas, conformément à l'article [R. 5121-69-1 du CSP](#), le délai d'instruction est suspendu jusqu'à réception de la totalité de ces données. En l'absence de réponse de l'industriel à l'issue de ce délai, sa demande est réputée abandonnée. Il est alors informé de l'abandon de sa demande via SÉSAME.

6.2. Avis conforme de l'ANSM

Pour les demandes relatives à des autorisations d'accès précoces pré-AMM, l'ANSM rend un avis indiquant si l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques dans l'indication considérée.

Sont annexés à cet avis : le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et la notice.

6.3. Décision de la HAS

6.3.1. Avis rendu par la Commission de la Transparence (CT)

Préalablement à la décision de la HAS, la CT rend un avis pour indiquer si les quatre critères d'éligibilité visés à l'article L. 5121-12 du CSP, autres que l'efficacité et la sécurité, sont remplis au regard des éléments du dossier et de la [doctrine de la HAS](#). Cet avis est rendu après l'avis conforme susvisé de l'ANSM pour les autorisations d'accès précoces pré-AMM.

Aucune phase contradictoire avec l'industriel n'est prévue dans la réglementation.

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

Pour les autorisations d'accès précoces pré-AMM, lorsque l'avis de l'ANSM est défavorable, l'avis de la CT n'est pas requis (article R. 161-78-1 du CSS) et la décision de refus de la HAS ne comporte pas d'évaluation des autres critères d'éligibilité.

6.3.2. Décision de la HAS

6.3.2.1. Processus de décision

Les décisions relatives aux autorisations d'accès précoce sont motivées et prises par le Collège de la HAS après avis de la Commission de la Transparence, sauf dans les cas susvisés, et le cas échéant après avis conforme de l'ANSM pour les autorisations d'accès précoces pré-AMM. Le Collège peut déléguer à son président, pour les dossiers qu'il désigne et selon la procédure mentionnée à son règlement intérieur, le soin de prendre en son nom ces décisions (article R. 161-78-1 du CSS).

Aucune phase contradictoire avec l'industriel n'est prévue non plus à ce stade.

6.3.2.2. Contenu des décisions

Selon les situations, la décision de la HAS comportera en annexes :

- l'avis de la CT ;
- l'avis de l'ANSM (uniquement pour les autorisations d'accès précoces pré-AMM), auquel seront annexés le RCP, l'étiquetage, la notice ;
- le PUT-RD.

La décision mentionne la durée de l'autorisation d'accès précoce.

6.3.2.3. Délai d'instruction

La décision de la HAS doit intervenir dans les 3 mois (hors périodes de suspension du délai) à compter de l'accusé de réception de la demande complète du laboratoire conformément à l'[article R. 5121-69 du CSP](#).

À noter néanmoins que lorsque le nombre de demandes est exceptionnellement élevé, ce délai peut être allongé d'un mois. Le laboratoire en est informé via SÉSAME.

Au terme de ce délai :

- **pour les demandes initiales et les demandes de renouvellement d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, le silence** gardé par la Haute Autorité de santé, **vaut décision d'acceptation** dès lors que l'avis de l'ANSM atteste dans ce même délai de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée. Il vaut décision de rejet dans le cas contraire ou si l'ANSM ne rend pas son avis dans ce délai (II A de l'[article R. 5121-69 du CSP](#)) ;
- lorsque le silence de la HAS vaut décision d'acceptation, le projet de PUT-RD mentionné au III de l'article L. 5121-12 est réputé applicable ;
- pour les premières demandes et les demandes de renouvellement d'autorisation d'accès précoce post-AMM, le silence gardé par la Haute Autorité de santé vaut décision d'acceptation ;
- **pour les demandes de modification** de l'autorisation préalable pré ou post AMM, **le silence** gardé par la Haute Autorité de santé vaut rejet, sauf pour les demandes relatives aux dosages supplémentaires (3° du II [R. 5121-72](#)) ;
- **pour les demandes de retrait** par l'industriel d'une autorisation pré ou post AMM, la Haute Autorité retire l'autorisation qu'elle a délivrée dans un délai d'un mois. En cas de silence de la Haute Autorité de santé à l'issue de ce délai, la demande de retrait est réputée acceptée.

6.4. Modalités de publication des décisions et de ses annexes

6.4.1. Envoi de la décision aux demandeurs

Les décisions de la HAS sont adressées au laboratoire via SÉSAME, avec en copie le ministère et le cas échéant l'ANSM pour les demandes concernant les autorisations d'accès précoces pré-AMM.

6.4.2. Mise en ligne sur le site de la HAS

La HAS rend publique, sur son site internet, l'information du dépôt de la demande complète.

Les décisions de la HAS et leurs annexes, ainsi que les résumés des rapports de synthèse sont rendus publics sur son site internet.

L'avis de la Commission de la Transparence est mis en ligne dès lors que la décision de la HAS est rendue publique.

6.4.3. Mise en ligne sur le site de l'ANSM

L'ANSM met en ligne sur son site internet les documents suivants :

- les avis qu'elle rend sur les demandes d'autorisations d'accès précoces pré-AMM, incluant le RCP, la notice, l'étiquetage. Ces avis sont mis en ligne dès lors que la décision de la HAS est rendue publique, et au plus tard à l'issue du délai d'instruction ;
- les PUT-RD finaux des médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM ;
- les résumés des rapports de synthèse des médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM ;

- Les décisions motivées de suspension d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM prises en application du dernier alinéa de l'article L. 5121-12.

6.4.4. Compilation sur le site du ministère

La liste des médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'accès précoce et des médicaments pour lesquels cette autorisation a pris fin, a été suspendue, retirée ou modifiée est publiée sur le [site du ministère de la santé et de la sécurité sociale](#). Est également publiée la liste des spécialités prises en charge à ce titre et des indications dans lesquelles ces prises en charge interviennent.

6.5. Partage des informations déposées à la HAS

La HAS a l'obligation de rendre public l'ensemble de ses travaux, sous la seule réserve de masquer préalablement les informations protégées par la loi, notamment le secret des affaires. C'est pourquoi, dès le dépôt de votre dossier ou de nouvelles données, vous indiquerez les informations que vous estimez devoir être occultées au motif qu'elles sont couvertes par le secret des affaires, en indiquant de manière circonstanciée et motivée en quoi ces données seraient protégées. En fonction des éléments fournis, la HAS se positionnera sur le caractère confidentiel de ces informations. Les données cliniques issues d'études non publiées ne relèvent pas du secret des affaires. Dès lors, elles ne donneront pas lieu à masquage.

Par ailleurs, après avoir accusé réception du dossier complet de votre demande, et conformément à l'[article R. 5121-73 du CSP](#), la HAS publie sur son site internet l'information du dépôt de votre demande. En application de l'[article R. 5121-69-1 du CSP](#), la HAS peut également inviter toute association de patients et d'usagers du système de santé ou autre partie prenante à être entendue au cours de l'instruction ou à adresser ses contributions écrites et transmet à cette occasion votre projet de protocole d'utilisation thérapeutique. Enfin, tout ou partie de votre dossier peut être transmis aux experts extérieurs et aux agences sanitaires publiques auxquels la HAS fait appel pour les besoins de son évaluation.

6.6. Mise à disposition du médicament

Le laboratoire doit mettre à disposition le médicament dans un délai de deux mois à compter de l'obtention de l'autorisation d'accès précoce.

Abréviations et acronymes

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AAP	Autorisation d'accès précoce
AC	Accès compassionnel
AEC	Autorisation d'essai clinique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CT	Commission de la Transparence
HAS	Haute Autorité de santé
MSS	Ministère de la santé et de la sécurité sociale
PUT-RD	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RMS	<i>Reference Member State</i>

