



Bilan des accès précoces

Haute Autorité de santé

Pierre Cochat¹
Sophie Kelley²
Floriane Pelon³

1. Président CT – 2. Cheffe de service SEM – 3. Directrice DEAI

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



Aucun lien ou conflit d'intérêt

Devoir de réserve





1. La Haute Autorité de santé



CARTE D'IDENTITÉ

LES MEMBRES DU COLLÈGE DE LA HAS

Pr Lionel Collet
PRÉSIDENT

Catherine Geindre

Dr Isabelle Adenot

Pr Anne-Claude Crémieux

Christian Saout



Pr Pierre Cochat



Fabienne Bartoli
DIRECTRICE GÉNÉRALE

Claire Compagnon

Dr Jean-Yves Grall

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RESSOURCES 2022

+ 1 000 experts sollicités

468 collaborateurs

75,7 M€ de budget

Organisation

- o un collège de 8 membres dont un président
- o des commissions spécialisées présidées par des membres du Collège
- o des services répartis en 5 directions opérationnelles

ORGANISATION

PRÉSIDENTE COLLÈGE

Déontologue
Agent comptable

DIRECTION GÉNÉRALE

Mission data
Mission internationale
Mission rapport d'analyse prospective

DIRECTION ÉVALUATION ET ACCÈS À L'INNOVATION

Mission numérique en santé

SERVICES

- Évaluation en santé publique et évaluation des vaccins

COMMISSION TECHNIQUE DES VACCINATIONS



COMMISSION D'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE ET DE SANTÉ PUBLIQUE



- Évaluation des dispositifs médicaux

COMMISSION D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ



- Évaluation des actes professionnels

COMMISSION D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIVES



- Évaluation des médicaments

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE



- Mission Internationale

DIRECTION AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ ET DE LA SÉCURITÉ DES SOINS

SERVICES

- Évaluation et outils pour la qualité et la sécurité des soins

- Bonnes pratiques

COMMISSION RECOMMANDATIONS, PERTINENCE, PARCOURS ET INDICATEURS



- Certification des établissements de santé

COMMISSION CERTIFICATION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ



DIRECTION QUALITÉ DE L'ACCOMPAGNEMENT SOCIAL ET MÉDICO-SOCIAL

COMMISSION EN CHARGE DU SOCIAL ET DU MÉDICO-SOCIAL



SERVICES

- Évaluation
- Recommandation

DIRECTION COMMUNICATION, INFORMATION ET ENGAGEMENT DES USAGERS

COMMISSION IMPACT DES RECOMMANDATIONS

(JUSQU'EN MARS 2023)

SERVICES

- Documentation et veille
- Presse
- Communication et information
- Engagement des usagers

CONSEIL POUR L'ENGAGEMENT DES USAGERS



DIRECTION SECRETARIAT GÉNÉRAL

SERVICES

- Juridique
- Finances, achats, logistique
- Ressources humaines
- Système d'information
- Mission programmation
- Mission expertise
- Mission maîtrise des risques et audit interne



2. La Commission de la Transparence (CT)



Composition de la CT

Membres ayant voix délibérative

- 22 titulaires : 19 médecins (3 méthodo) – 1 pharmacien – 2 représentants des usagers
- 7 suppléants : 4 médecins – 2 pharmaciens (1 méthodo) – 1 représentant des usagers

CT : 30-35 réunions par an – Bureau : réunions hebdomadaires

Membres ayant voix consultative

- 4 membres de droit : DSS, DGS, DGOS, ANSM
- 2 représentants des directeurs de la CNAMTS

Bureau

Président

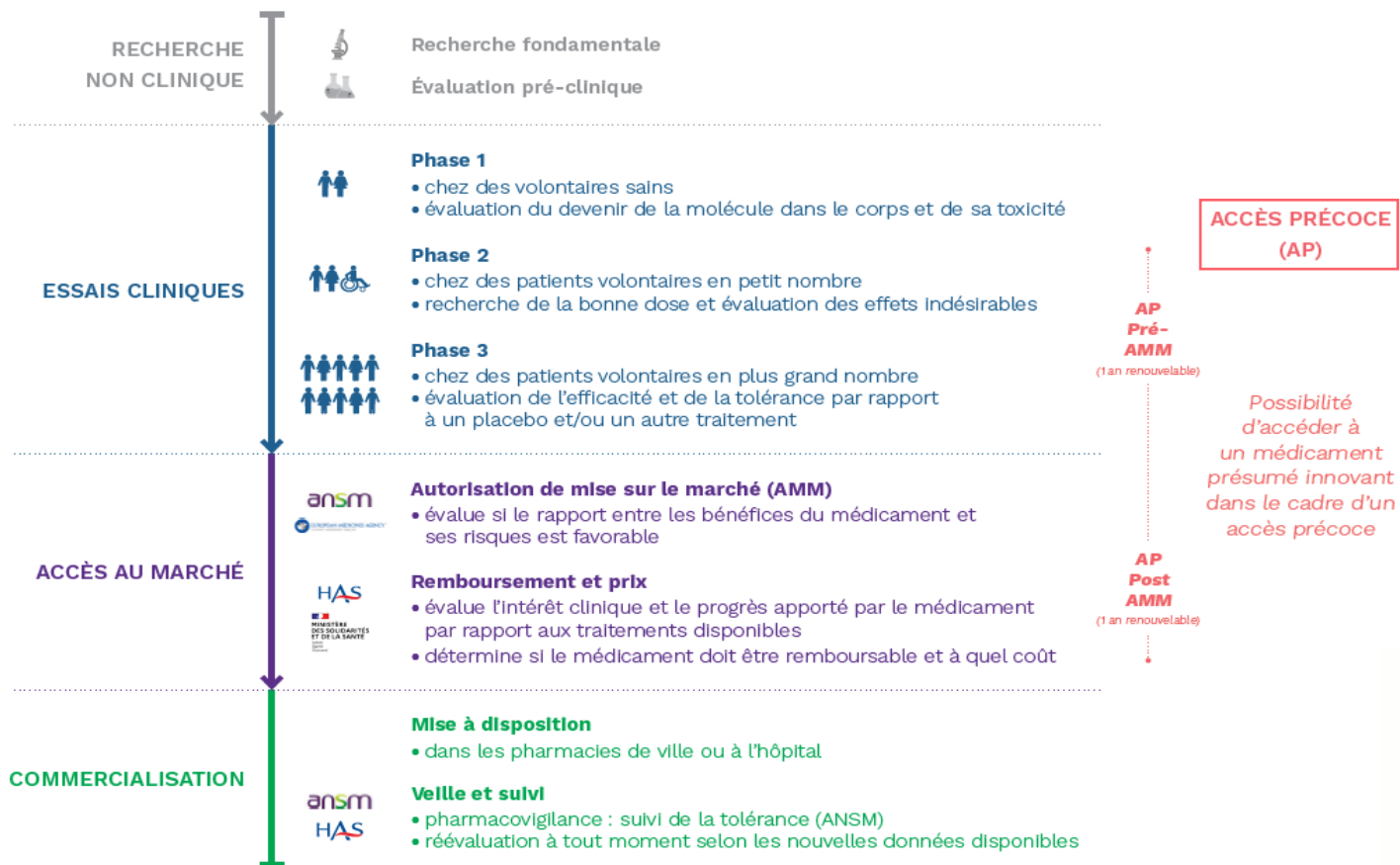
2 VP + 1 représentant usagers
SEM (gouvernance + chefs de projets)

SEM

Sophie Kelley + 3 adjoints
41 chefs de projets
8 administratifs

Les étapes du développement d'un médicament

Les possibilités d'accès précoce



La CT se prononce sur

Nouveau
médicament
avec AMM

Nouvelle
indication avec
AMM

Inscriptions
Droit commun

Réévaluations

Médicament

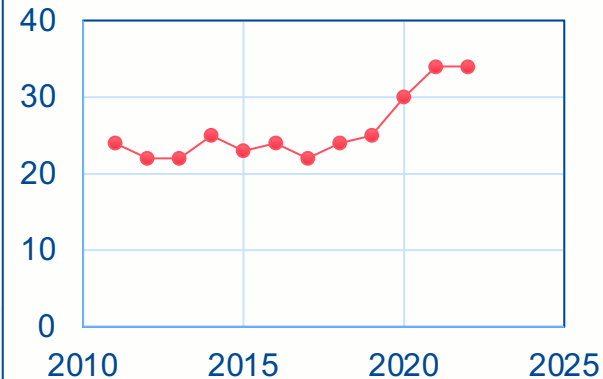
Classe
thérapeutique

Accès
précoce pré-
AMM

Accès
précoce
post-AMM

Autorisations
d'accès précoce

Nombre de CT





3. L'accès précoce



Accès précoce

2020

ATU de
cohorte



ATUc d'extension
d'indication



Prise en charge
temporaire



ATU nominative



Recommandation
Temporaire
d'Utilisation RTU



ACCES PRECOCE



Objectif : Autorisation + prise en charge de nouvelles molécules/indications répondant à un besoin médical non couvert, avant qu'une décision de prise en charge dans le droit commun ne soit adoptée.

Cible : médicaments qui ont **vocation à être commercialisés** par le laboratoire (obtention AMM)

Initiative du laboratoire

Médicaments concernés :

- Développement en cours ou terminé,
- Etudes robustes en cours ou terminées,
- Nouvelle molécule ou nouvelle indication répondant à un besoin médical non couvert.

ACCES COMPASSIONNEL



Objectif : Autorisation ou sécurisation + prise en charge de médicaments (hors AMM) ou sans AMM en France

Cible : **médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés** par les laboratoires

Initiative : **acteurs du système de santé** (professionnels, agences, ministère, associations)

Médicaments concernés :

- Absence de développement en cours ou prévu ou de démarche en vue d'une AMM, par le laboratoire,
- Utilisation en pratique reconnue par les pairs lorsque le besoin n'est pas couvert (maladies rares, derniers recours, situations d'urgences).

Juillet 2021

Contexte des autorisations d'accès précoces (AAP) en France

- **Objectif** : assurer la disponibilité et la prise en charge la plus rapide possible des médicaments **présumés innovants** pour les patients en impasse thérapeutique
- **Mission complexe** : ne pas confondre nouveauté avec innovation et progrès
- **Deux étapes** :
 1. **« Pari »**
 - ✓ S'agit-il d'un pari ? (niveau de preuve au moment du dépôt)
 - ✓ A-t-on de quoi prendre ce pari ? (maladie grave et rare + absence de traitement approprié + données précoces présageant du caractère innovant + traitement ne pouvant être différé)
 - ✓ A-t-on de quoi lever ce pari au moment de l'évaluation, à court/moyen terme ? (étude confirmatoire comparative conclusive sur des critères démontrant un bénéfice clinique)
 2. **Levée du « pari »**
 - ✓ Tirer les conséquences d'un pari gagné/perdu en matière de poursuite ou non d'AAP

Ecueil à éviter



Pr Gilles BOUVENOT, Avril 2023

- “ Face aux demandes pressantes des patients et des médecins de disposer sans délai de toute innovation thérapeutique et aux reproches faits aux autorités de santé de trop tarder à les mettre à disposition, voire de ne pas en permettre l'accès, il importe de rappeler que la mise au point d'un médicament réclame une méthode rigoureuse et du temps. **Il ne devrait pas être question de « brûler les étapes » de l'évaluation, au risque d'en compromettre la fiabilité, même si les méthodes évoluent.** ”

Critères d'évaluation pour une AAP

HAS

Mise en œuvre de ce traitement
ne peut pas être différée

HAS

Maladie grave, rare
ou invalidante

HAS

Absence de traitement approprié

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Efficacité et sécurité fortement
présumées au vu des résultats
d'essais cliniques.



HAS

Médicament présumé
innovant, notamment au regard
d'un éventuel comparateur
cliniquement pertinent

Autorisation rendue par le **Collège** de la HAS sur avis de la CT

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Bilan AAP depuis juillet 2021

203 dossiers déposés

167 dossiers clôturés

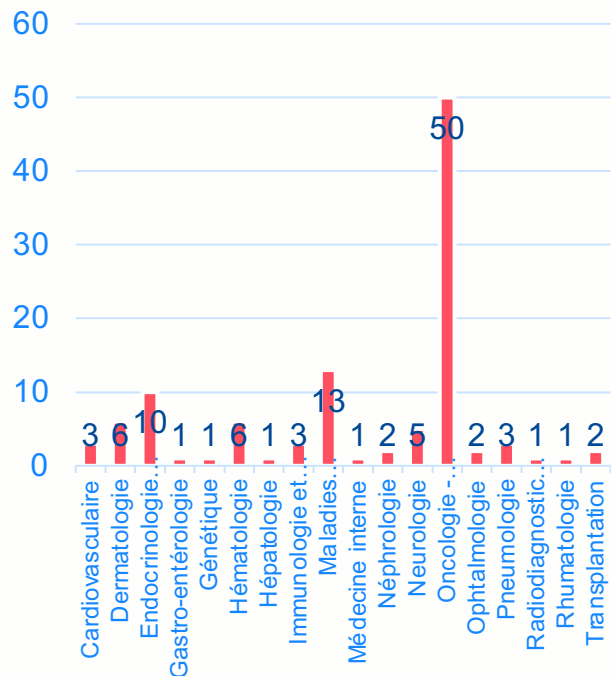
dont 25 hors périmètre/retrait de la demande

Motif	Effectif
Pré-AMM – Première demande	64
Pré-AMM – Renouvellement/Nouvelles données	5
Post-AMM (avec AMM obtenu après dépôt)	10
Post-AMM – Première demande	69
Post-AMM – Renouvellement/Nouvelles données	35
Continuité de prise en charge	20
TOTAL	203

Motif	Effectif
Pré-AMM – Première demande	56 <i>(11 hors périmètre/retrait)</i>
Pré-AMM – Renouvellement/Nouvelles données	3 <i>(2 hors périmètre/retrait)</i>
Post-AMM (avec AMM obtenu après dépôt)	10
Post-AMM – Première demande	62 <i>(6 hors périmètre/retrait)</i>
Post-AMM – Renouvellement/Nouvelles données	21 <i>(2 hors périmètre/retrait)</i>
Continuité de prise en charge	15 <i>(4 hors périmètre/retrait)</i>
TOTAL	167 <i>(25 hors périmètre/retrait de la demande)</i>

Comparaison 2020 : 51 ATUc ont été déposées, 37 octroyées

Caractéristiques des dossiers clôturés (premières demandes)



111 dossiers clôturés

(Motif de clôture : Envoi au demandeur)

90 décisions favorables

21 décisions défavorables

45 pré-AMM (40%)

36 décisions favorables
9 décisions défavorables
(dont 4 avis négatifs de l'ANSM)

66 post-AMM (60%)

Dont 9 AMM conditionnelles

54 décisions favorables
12 décisions défavorables

81 % des dossiers avec une décision favorable

Délais de décision

111 dossiers clôturés

(Motif de clôture : Envoi au demandeur)



6 dossiers clôturés ayant bénéficié du dispositif de pré-dépôt



Délais tenus et réduits pour les dossiers pré déposés

Délai entre décision d'AAP post AMM et avis de droit commun : 46 jours

* la phase transitoire accompagnant la mise en œuvre de la réforme permettait dans certains cas un délai maximal de 120 jours. 4 dossiers ont eu un délai d'instruction > 90 jours

« Confrontation » aux évaluations de droit commun

111 dossiers clôturés
(Motif de clôture : Envoi au demandeur)

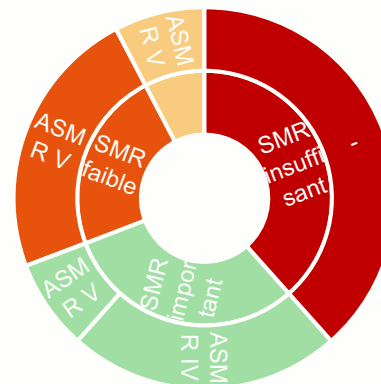
87 dossiers clôturés
dans le droit commun

74 AP favorable

13 AP défavorable



■ SMR important ■ SMR modéré
■ SMR faible ■ SMR insuffisant



■ SMR important ■ SMR modéré
■ SMR faible ■ SMR insuffisant

3 accès précoces autorisés sur 4 ont eu une reconnaissance de progrès démontré

La collecte des données via les PUT-RD

- **79 PUT-RD validés** sur la période juillet 2021 au 31 décembre 2022
- Sur 79 PUT-RD validés, une collecte de données d'efficacité était prévue dans 43 PUT-RD, notamment via un auto-questionnaire de qualité de vie ou de handicap (PROM) dans 24 PUT-RD
- En 2022, un total de **37 rapports de synthèse** a été reçu, pour 27 spécialités
- La quasi-totalité des collectes passe désormais par une **plateforme électronique**
- Plusieurs PUT-RD sont adossés à un **registre** (DESCAR-T, BAMARA) / recommandation systématique HAS d'adosser la collecte à une source de données existantes pour minimiser les doublons de saisie

Un bilan qualitatif des données collectées sur la base des PUT-RD est en cours par la HAS (analyse des rapports de synthèse).

Accès précoces : que sont-ils devenus ?

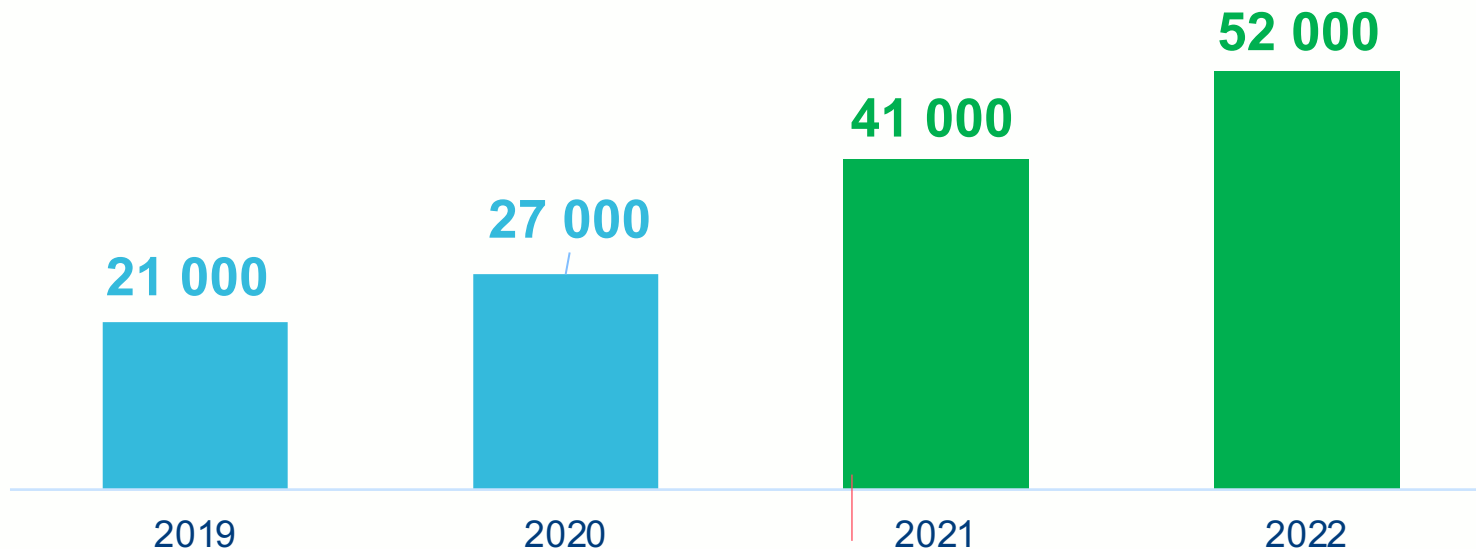
Depuis le 01/07/2021, sur les 156 accès précoces :

57 AP se sont terminés :

- **49** ont déjà **basculés dans le droit commun (86%)**
- **4** ont eu un **refus d'inscription au remboursement** (IKERVIS[®], JEMPERLI[®], GIVLAARI[®], POLIVY[®], tous pour SMR insuffisant)
- **3** ont eu un **retrait de demande d'inscription au remboursement** (OCALIVA[®] x2, TROGARZO[®])
- **1** non renouvelé (RONAPREVE[®])

La réforme AP/AC au bénéfice des patients

Nombre de patients ayant bénéficié d'une prise en charge dérogatoire *

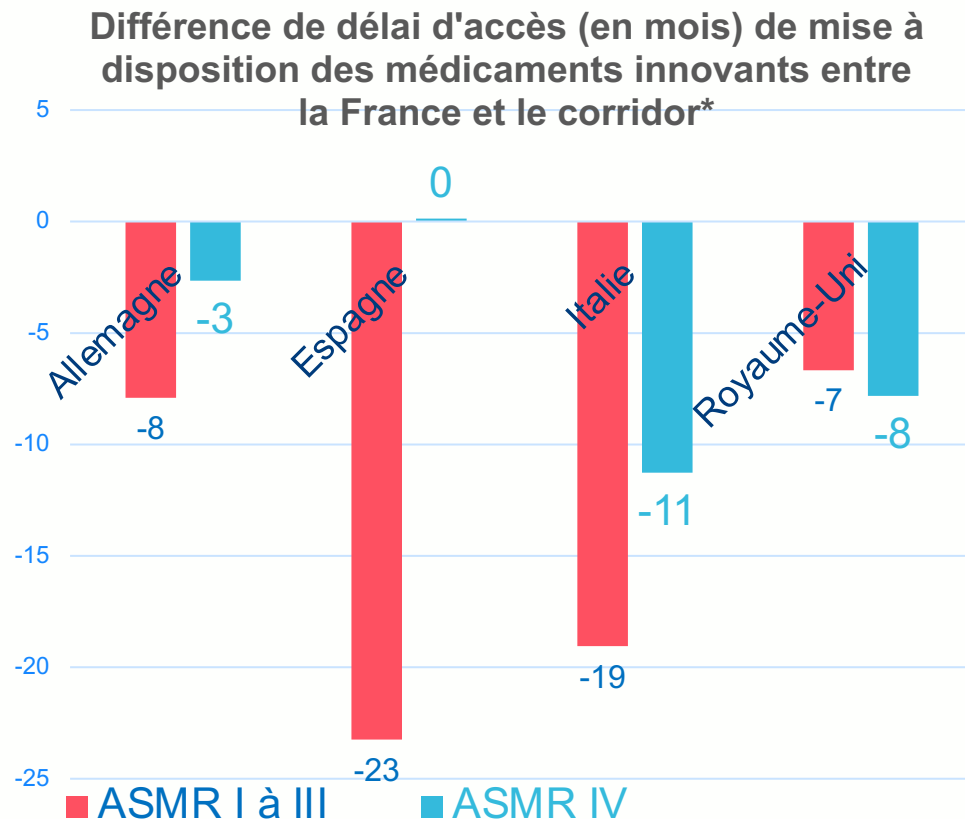


En 2022, **plus de 50 000 patients** ont pu bénéficier d'une prise en charge par l'assurance maladie pour un médicament en AP ou AC lors d'une prise en charge hospitalière, en amont du droit commun

**périmètre liste en sus, AP et AC (hors rétrocession)*

Un accès au plus tôt aux innovations en France

Des délais d'accès aux patients parmi les plus rapides du continent grâce, essentiellement, à notre système d'ATU/AP



*En moyenne : -17 mois pour les ASMR II ; -12 mois pour les ASMR III et -5 mois pour les ASMR IV

Le délai d'accès des patients aux médicaments avec apport clinique est en moyenne de 11 mois avant la date de publication d'un prix dans l'un des pays du corridor.

* Une analyse similaire a été réalisée par la CNAM sur une sélection de 12 médicaments dits innovants. Des résultats similaires, avec des délais d'accès plus courts pour la France sont retrouvés par rapport au corridor, pour les médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce.



4. Commentaires



Bilan après 30 ans de procédures accélérées délivrées par la FDA

2/3 des essais (sur 300 anticancéreux identifiés) n'avaient pas un design adéquat et seuls **15 %** ont atteint le seuil de bénéfice clinique fixé par l'ESMO

l'ESMO

thebmj

2021

1 indication sur 5 a échoué à montrer son intérêt dans les études de confirmation

2022



Les démocrates envisagent de réformer les procédures accélérées en renforçant les exigences sur la **démonstration d'un bénéfice clinique**

Le **Directeur de la FDA** demande aux industriels de produire « **des données cliniques robustes et de bonne qualité méthodologique** »

FDA

2022

37 % des **278** médicaments ayant bénéficié d'une procédure accélérée depuis 1992 ont un **essai confirmatoire NON terminé**

2022

U.S. Department of Health and Human Services
Enhancing the health and well-being of all Americans

+ de 50 % des essais confirmatoires ne sont pas terminés dans les délais convenus

2023

JAMA[®]
The Journal of the American Medical Association

Bilan après 30 ans de procédures accélérées délivrées par la FDA

« Sommes-nous soucieux **d'apporter un bénéfice clinique à nos patients** avec des critères de qualité de vie appropriés ? Ou sommes-nous simplement là **pour mettre sur le marché des médicaments le plus rapidement possible ?**

On ne peut pas avoir les deux. »

Richard Sullivan

King's College London's director of cancer policy

thebmj

En France : propositions pour que la présomption d'innovation puisse être levée et clarifier l'articulation entre AP et DC

ASMR V

Pas de valeur ajoutée démontrée

AAP préalable

LE PARI N'EST PAS TENU

le produit n'apporte rien de mieux que ce qui existe

→ Retrait d'AAP ?

AAP après évaluation DC

Le plan de développement doit être adapté

→ Refus d'AAP ?

Valeur ajoutée incertaine

SANS attente de données

En attente de données

AAP préalable

AAP après évaluation DC

Les incertitudes **seront levées à terme**
= ASMR V dans l'attente de données

Dans l'attente → AAP

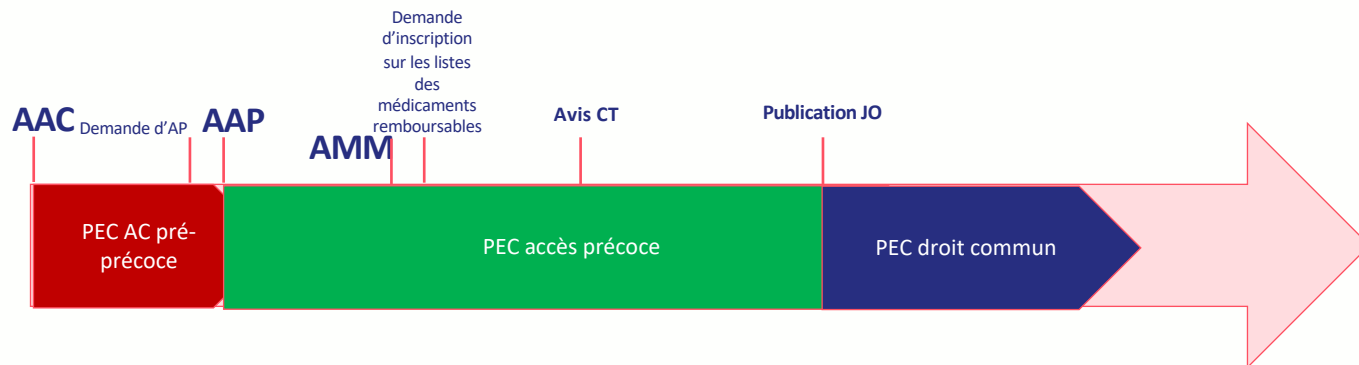


5. Accès direct

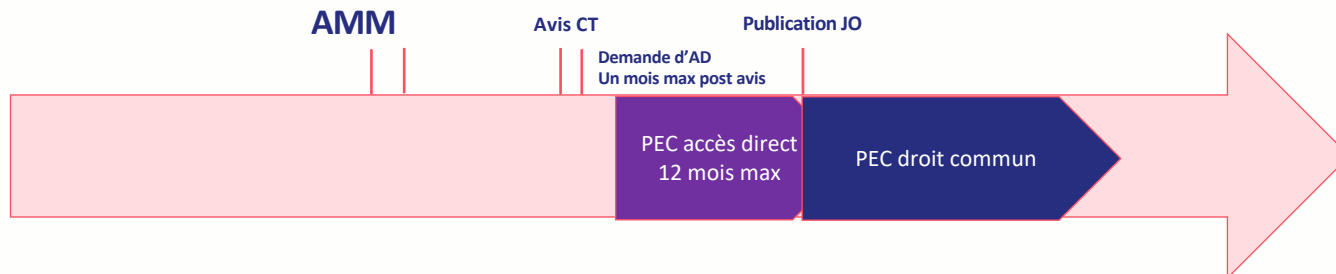


Positionnement attendu de l'accès direct

1. Efficacité/sécurité fortement présumées ;
2. Maladie grave, rare, invalidante ;
3. Traitement qui ne peut être différé ;
4. Pas de traitement approprié ;
5. Présomption d'innovation



1. AD vise prioritairement des médicaments non éligibles à l'accès précoce
2. Conditions : voir slide suivante



AD vise prioritairement des médicaments non éligibles à l'accès précoce (ne pas porter préjudice aux patients en décalant l'accès alors qu'il serait possible bien en amont, dans un dispositif permettant un recueil de données cadré)

Conditions d'éligibilité à l'accès direct

ELIIBILITE POUR
L'INDICATION
CONSIDEREE, POST
AVIS HAS

1. Pas d'accès précoce dans l'indication
2. AMM dans l'indication
3. Pas d'inscription sur la liste ville ou de cadre de prescription en ville pour d'autres indications
4. Demande de l'exploitant au plus tard un mois après la publication de l'avis de la HAS (inscription ville et/ou collectivités)
5. Si médicament de réserve hospitalière, il doit être éligible à une inscription sur la liste en sus (demande concomitante)
6. SMR important et ASMR I – IV
7. Engagement de l'exploitant à assurer les continuités de traitement

Retrouvez
tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

