

Fiche – Informations et procédures relatives à la réforme de l'accès précoce et compassionnel de certains médicaments

Table des matières

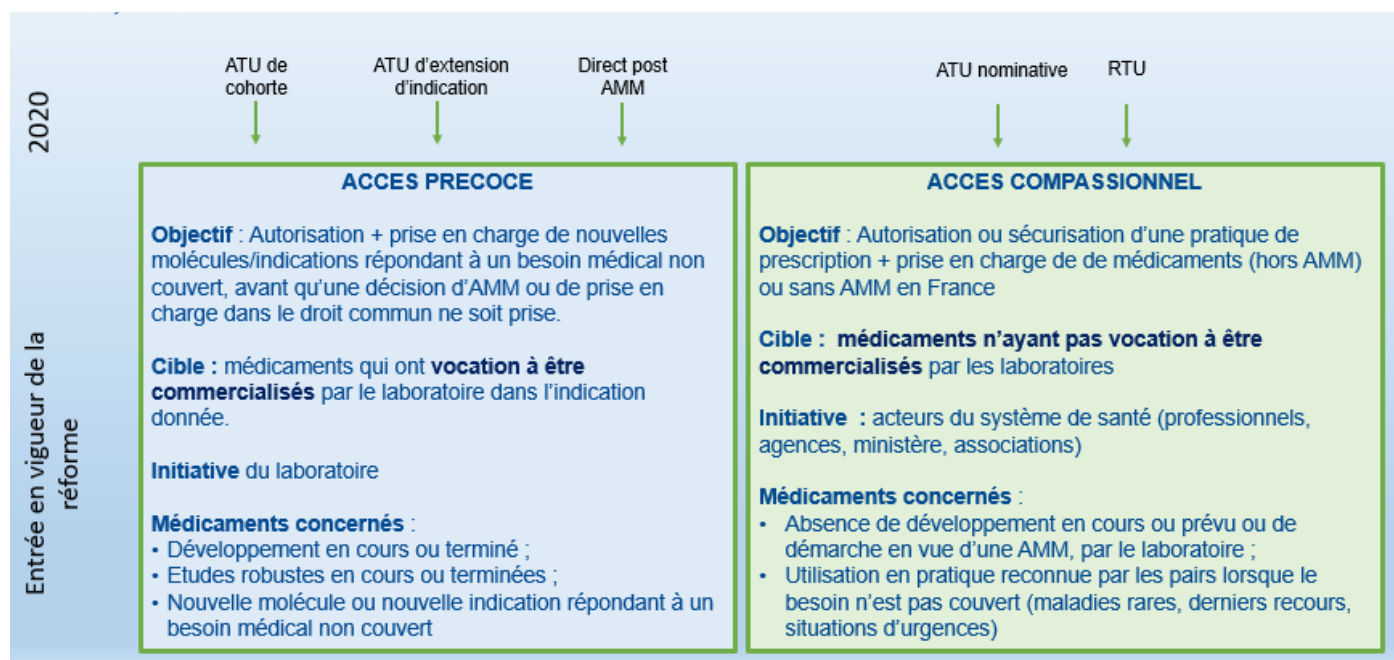
I.	Sous-jacents de la réforme de l'accès précoce et de l'accès compassionnel.....	2
II.	L'ACCES PRECOCE.....	3
1.	Les critères d'accès.....	3
2.	Le champ d'application de l'accès précoce	3
3.	La demande et la décision d'accès précoce	4
4.	Les engagements du laboratoire.....	4
5.	Les engagements des professionnels de santé :.....	5
6.	Conditions de suspension ou retrait de l'AAP	5
7.	La prise en charge des AAP.....	5
8.	L'arrêt de la prise en charge précoce	6
9.	La continuité des traitements des patients initiés au cours de l'AAP	7
10.	Schémas des procédures de l'accès précoce.....	7
III.	L'ACCES COMPASSIONNEL.....	11
1.	Cadre général.....	11
2.	Les critères d'accès.....	11
3.	L'autorisation d'accès compassionnel	12
4.	Le cadre de prescription compassionnelle	13
5.	La prise en charge des AAC et des CPC.....	14
6.	PUT et suivi des patients	15
7.	L'arrêt de l'accès et de la prise en charge compassionnels	15
8.	Continuité de la prise en charge lorsqu'une AAC ou un CPC prend fin	16
9.	Schémas des procédures de l'accès compassionnel	16

I. Sous-jacents de la réforme de l'accès précoce et de l'accès compassionnel

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2021¹ a posé les bases d'une refonte totale de l'actuel système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ou de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) tout en **garantissant la pérennisation des accès pour les patients**. Cette réforme permet de **simplifier et d'harmoniser** les procédures, de **garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients** tout en assurant la **soutenabilité financière du dispositif**.

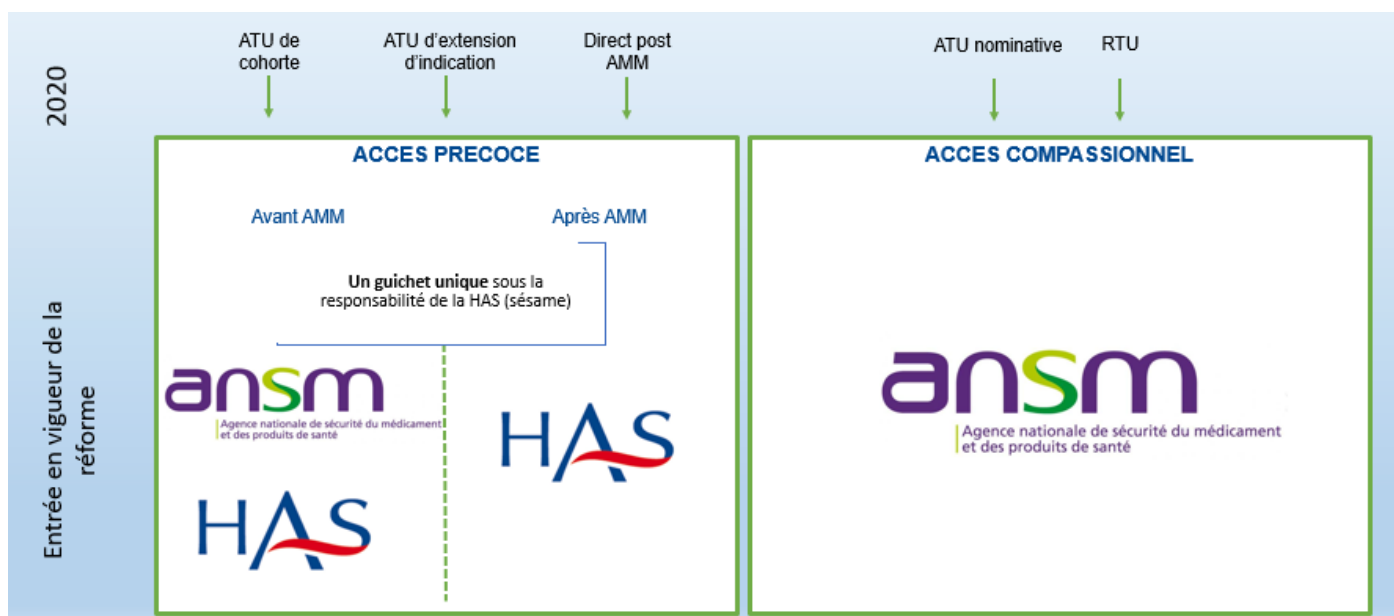
A cette fin, deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie sont mis en place à compter du 1^{er} juillet 2021 :

- l'« **accès précoce** » (AP) pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) (ex ATUc en primo ou extension d'indication) et post-AMM (ex prise en charge au titre du post-ATU et ex « accès direct au post-ATU ») qui vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une AMM ou une demande de remboursement de droit commun dans des délais déterminés ;
- l'« **accès compassionnel** » (AC) intégrant d'une part les autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex ATUn) et d'autre part les cadres de prescription compassionnelle (CPC, ex RTU) qui vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert.



Les décisions relatives à l'accès précoce sont prises par la HAS, le cas échéant après avis conforme de l'ANSM (lorsque le médicament ne dispose pas d'AMM dans l'indication), tandis que les décisions relatives à l'accès compassionnel sont prises par l'ANSM.

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.



II. L'ACCES PRECOCE

1. Les critères d'accès

L'accès précoce est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet la mise à disposition et la prise en charge (automatiquement) précoces d'une ou plusieurs indication(s) de certains médicaments, 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.

2. Le champ d'application de l'accès précoce

L'accès précoce vise :

- Les médicaments qui ne disposent **pas d'une AMM** dans l'indication considérée avec **engagement du laboratoire à en déposer** une (délai fixé à 2 ans par décret²) ;

² Décret n° 2021-870 du 30 juin 2021 fixant les délais mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du code de la santé publique et à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale

- Les médicaments qui disposent d'une **AMM** dans l'indication avec **engagement du laboratoire à déposer une demande d'inscription** (un mois après l'obtention de l'AMM).

3. La demande et la décision d'accès précoce

Toute demande d'autorisation d'accès précoce doit faire l'objet d'un dépôt de dossier qui doit être conforme au dossier type disponible sur les sites internet du ministère des solidarités et de la santé³ et de la Haute Autorité de santé⁴. Un guide est également mis à disposition selon ces mêmes modalités.

Le titulaire des droits d'exploitation dépose ce dossier auprès de la HAS, des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et le cas échéant de l'ANSM via la [plateforme SESAME⁵](#) (guichet unique).

Pour plus d'informations sur la procédure de dépôt : *lien à venir*

La décision d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM s'agissant des demandes pré-AMM (en ce qui concerne le rapport bénéfice risque).

- ✓ *Le délai d'instruction des demandes est fixé réglementairement à 3 mois. En cas de nombre de demandes élevés, ce délai peut être porté à 4 mois. Ce délai peut être suspendu en cas de dépôt de données complémentaires par le demandeur ou si la HAS demande des données complémentaires ;*
- ✓ *Au-delà de ce délai, le silence de la HAS vaut accord dès lors qu'un avis favorable a été donné par l'ANSM ou si le médicament dispose d'une AMM dans l'indication. Autrement, le silence de la HAS vaut refus.*

➔ Le laboratoire est tenu de mettre à disposition son produit dans les deux mois qui suivent l'octroi de l'autorisation d'accès précoce (AAP).

4. Les engagements du laboratoire

- ✓ **Engagement du laboratoire à déposer une demande d'AMM**, dans l'indication considérée, dans un délai fixé par la HAS qui ne peut excéder deux ans à compter de la date d'octroi de l'autorisation d'AP si une telle AMM n'est pas déjà obtenue ; **Engagement du laboratoire à déposer une demande de remboursement**, dans l'indication considérée, au titre du droit commun dans le mois suivant l'octroi de l'AMM.
- ✓ **Engagement à financer le recueil de données** selon un cahier des charges défini conjointement par la HAS et l'ANSM, mis en place dès l'octroi de l'accès ; **une convention**

³ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/>
onglet « Accès précoce, accès compassionnel et cadre de prescription compassionnel »

⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament

⁵ <https://sesame.has-sante.fr/>

signée entre le laboratoire et l'établissement de santé concerné pour le dédommagement relatif au recueil de données ; *Plus d'informations sur le PUTRD⁶.*

- ✓ **Engagement à assurer les continuités de traitement** des patients initiés pendant un délai minimal d'un an (dont trois mois de prise en charge) ;

5. Les engagements des professionnels de santé :

- ✓ **Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUTRD) produit par HAS & le cas échéant en lien avec l'ANSM** (s'agissant des demandes pré-AMM) à respecter par les prescripteurs et pharmaciens ;
- ✓ **Une convention signée entre le laboratoire et l'établissement de santé**, pour le dédommagement relatif au recueil de données par les professionnels de santé de cet établissement ;
- ✓ **Une information au patient par le prescripteur ;**
- ✓ **Au niveau des établissements, une remontée des facturations par indication.**

6. Conditions de suspension ou retrait de l'AAP

- ✓ Les conditions d'accès ne sont plus remplies ;
- ✓ Non-respect des engagements du laboratoire concernant les délais de dépôts de demandes d'AMM ou de droit commun ;
- ✓ Méconnaissance du PUTRD, avis défavorable à l'AMM du CHMP ou de l'ANSM, refus d'AMM (notamment sur demande de l'ANSM)
- ✓ Suspension temporaire par l'ANSM en cas d'urgence.

Les suspensions ne peuvent excéder trois mois.

7. La prise en charge des AAP

- ✓ Prise en charge immédiate et automatique du patient sans reste à charge ;
- ✓ Indemnité tarifaire librement fixée par l'industriel (à l'exclusion des cas où le médicament bénéficie déjà d'un prix administré, c'est-à-dire d'un prix négocié ou fixé par le CEPS ou d'un prix maximal de vente aux établissements de santé en application de l'article L. 162-16-4-3, ou dans ces cas, ce prix s'applique).

⁶ https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3274102

✓ **L'application d'un double mécanisme de remises :**

Le versement de **remises annuelles** :

- Elles sont calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé ;
- Les taux de remises sont définis selon un **barème progressif par tranche de chiffre d'affaires**, fixé par arrêté ;
- Un mécanisme de **majoration des remises annuelles** peut être appliqué dans certains cas :
 - Absence de dépôt d'une demande d'AMM ou de remboursement dans les délais impartis ;
 - Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la demande d'inscription sur une des listes de remboursement et, le cas échéant, à l'issue de nouveaux délais;
 - Inscription au remboursement d'une alternative thérapeutique identifiée par la Haute Autorité de santé comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée ;
 - Remise en cause de la présomption d'innovation ;
- une part minimale du CA est garantie non soumise à reversement

Le versement de **remises au débouclage** en fonction du prix *in fine* négocié avec le CEPS ou du prix de référence et des remises annuelles qui ont été versées. Nota : ces remises au débouclage prennent en compte la période « compassionnelle pré-précoce » si le médicament a fait l'objet de telles autorisations, et également

- ✓ Possibilité de verser les **remises sur deux années consécutives ou application d'une décote maximale de 3%** en cas de versement en une seule fois, par convention avec le CEPS.

8. L'arrêt de la prise en charge précoce

Il est mis fin *automatiquement* à la prise en charge précoce dans la situation suivante :

- Inscription sur l'une des listes de remboursement ;

Il est mis fin *par arrêté des ministres* à la prise en charge précoce dans les situations suivantes :

- Retrait ou suspension de l'AAP ;
- Refus d'inscription sur l'une des listes de remboursement;
- Retrait de la demande d'AMM ou d'inscription sur l'une des listes de remboursement.

9. La continuité des traitements des patients initiés au cours de l'AAP

Le laboratoire, qui bénéficie d'un accès précoce et de la prise en charge associée dans une indication donnée, s'engage à assurer les continuités des traitements initiés :

- ✓ **pendant toute la durée de la prise en charge précoce ;**
- ✓ puis pendant une **durée minimale d'un an à la suite de l'arrêt de cette prise en charge précoce ;**

Au-delà de l'arrêt de la prise en charge précoce au titre de l'article L. 162-16-5-1 :

- ✓ si la spécialité est inscrite au remboursement (liste ville, collectivités ou rétrocession) dans l'indication considérée, les conditions de prise en charge au titre de l'inscription sur ces listes s'appliquent ;
- ✓ dans le cas contraire, les dernières conditions de prise en charge au titre de l'accès précoce sont maintenues, pour une durée de trois mois. Cette période est incluse dans le calcul des remises « de débouclage ».

Le manquement d'un laboratoire à ces obligations peut conduire le Comité économique des produits de santé à prononcer une pénalité financière.

10. Schémas des procédures de l'accès précoce

Figure 1 : Process général

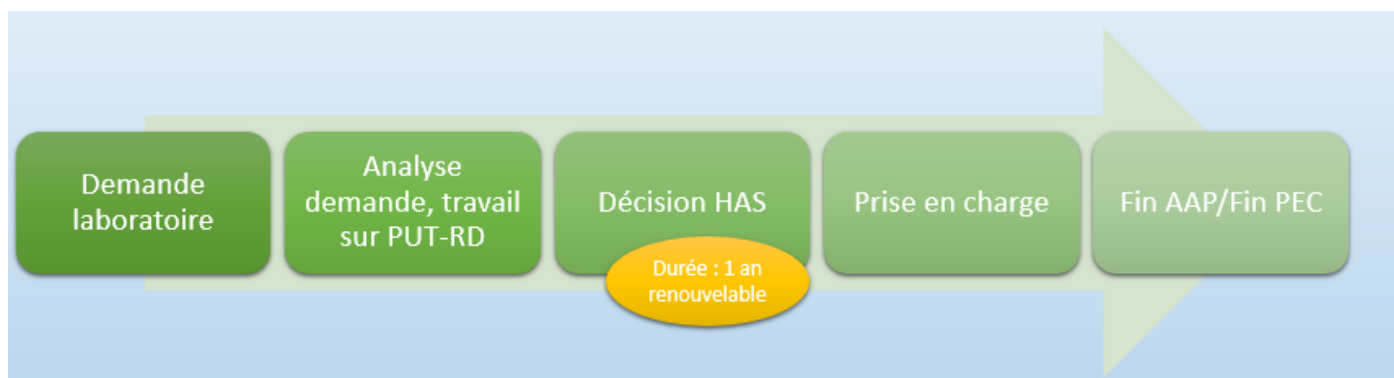


Figure 2: Process d'accès précoce pré-AMM

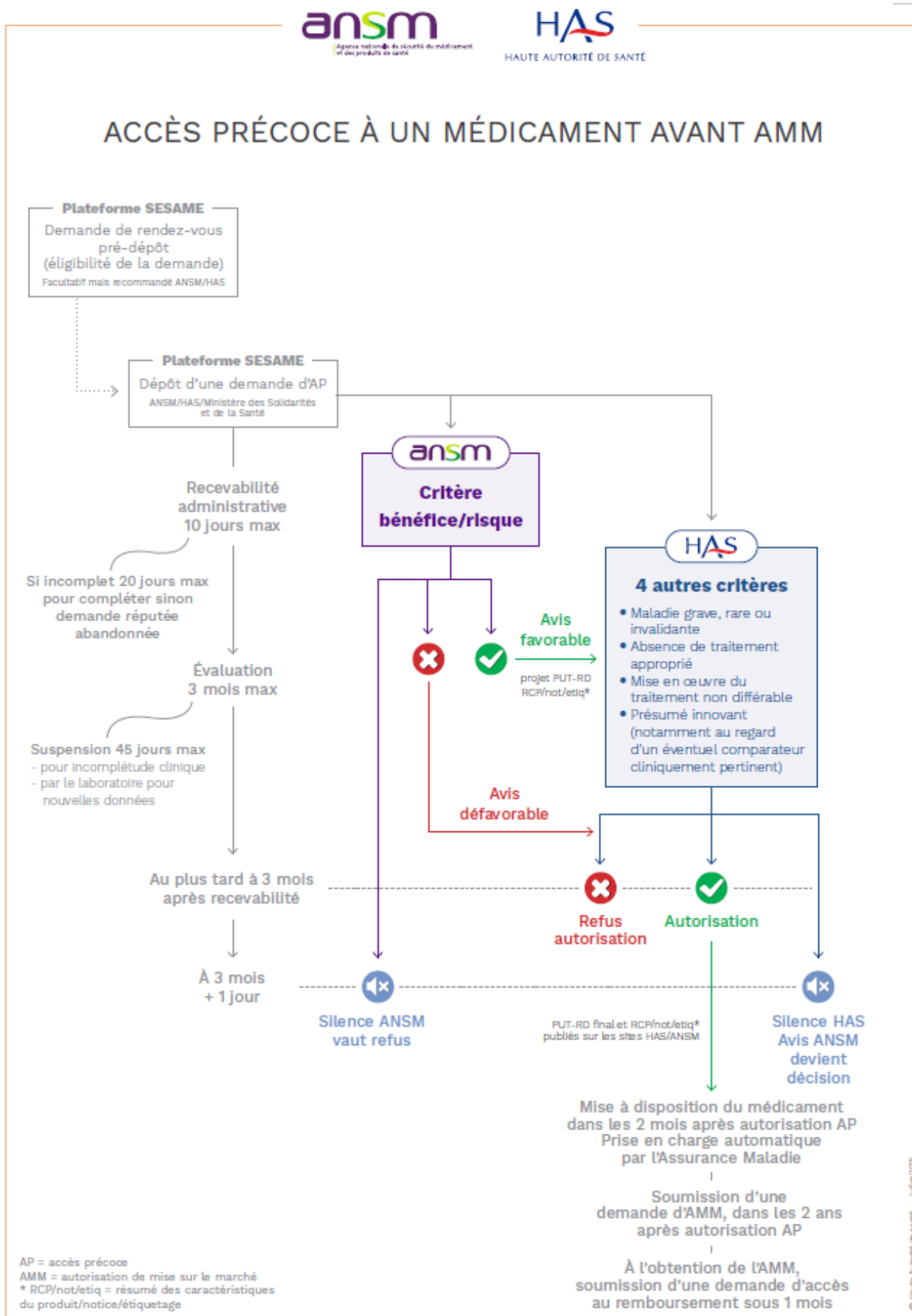


Figure 3 : Process d'accès précoce post-AMM

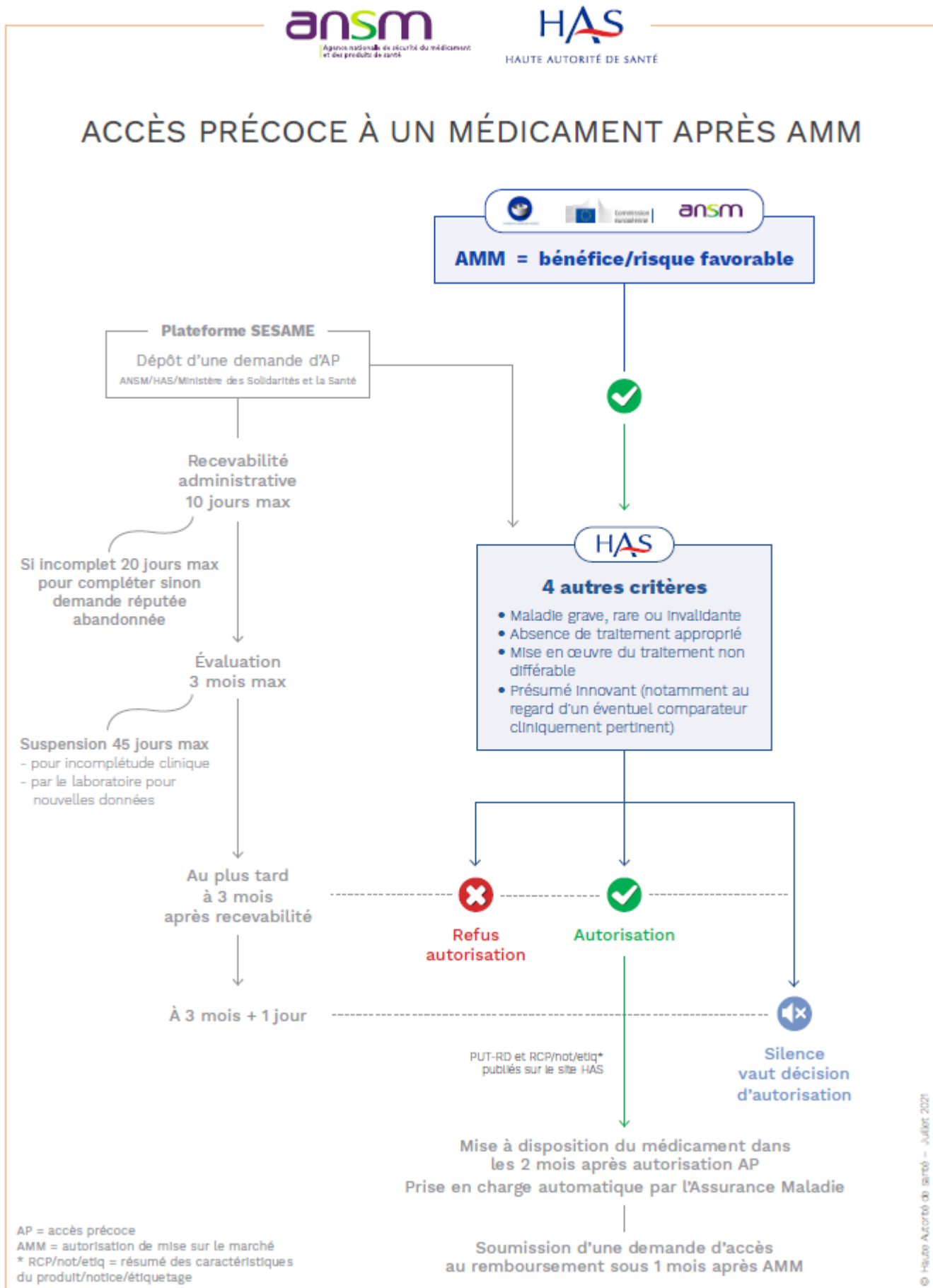


Figure 4 : Suivi d'une demande d'autorisation d'accès précoce

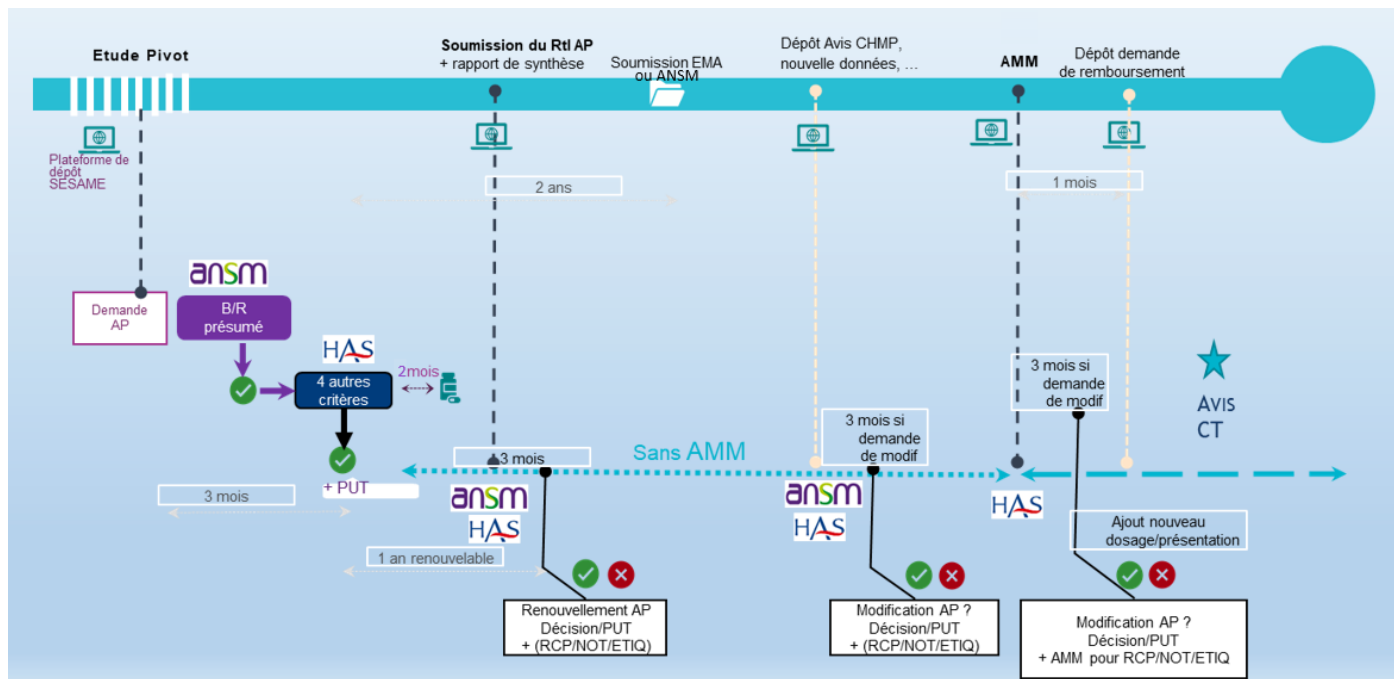
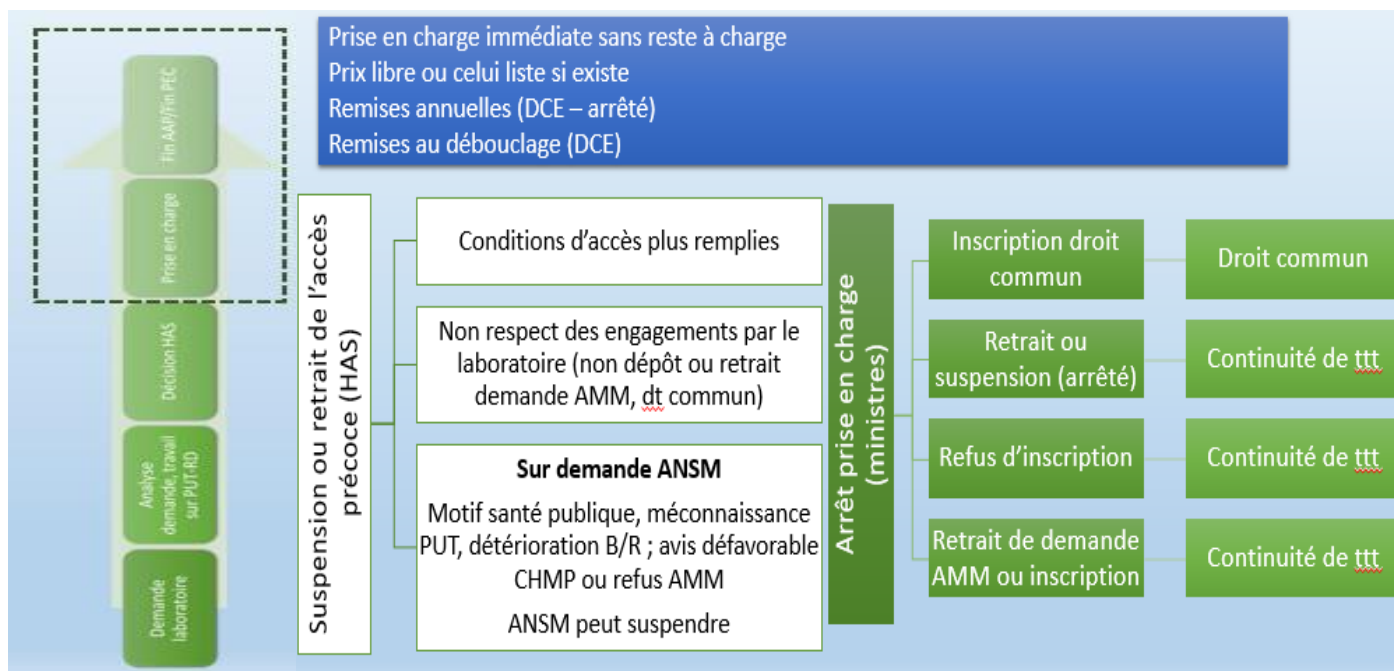


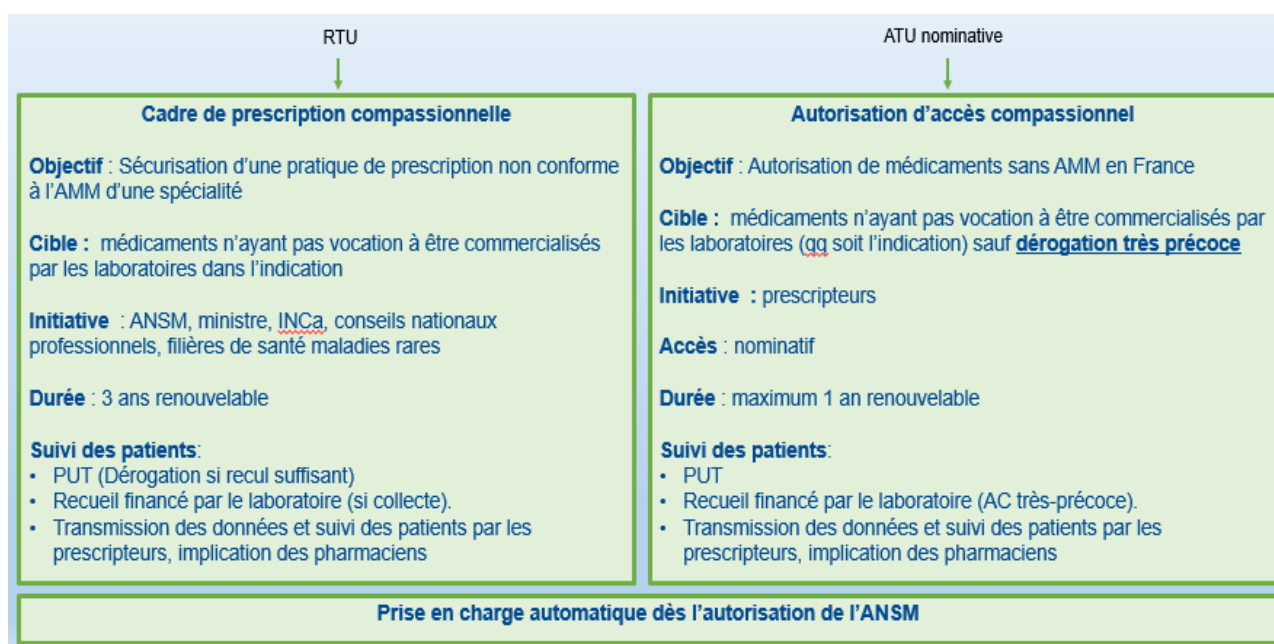
Figure 5 : Prise en charge de l'accès précoce



III. L'ACCES COMPASSIONNEL

1. Cadre général

Il vise deux cas de figure distincts qui ont en commun le fait de concerner un médicament visant à traiter des patients souffrant de maladies sans traitement approprié, dans une indication thérapeutique considérée sans qu'il ne soit destiné à obtenir une AMM en France : un accès de cohorte à l'initiative de l'ANSM : le cadre de prescription compassionnelle, et un accès nominatif à la demande d'un prescripteur : l'autorisation compassionnelle.



2. Les critères d'accès

L'autorisation d'accès compassionnel est destinée à certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, qui⁷ :

- ne font pas l'objet de recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales ;
- ne disposent pas de traitement approprié dans l'indication considérée ;
- dont l'efficacité et la sécurité sont présumées au regard des données cliniques disponibles.

Ainsi, l'accès compassionnel cible des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale.

⁷ article L. 5121-12-1, I

3. L'autorisation d'accès compassionnel

i. Le champ d'application de l'autorisation d'accès compassionnelle (AAC)

- ✓ La demande est effectuée **par un prescripteur** ;
- ✓ L'autorisation est délivrée pour une **durée maximale d'un an renouvelable** ;
- ✓ Il s'agit d'un **accès nominatif** ;
- ✓ Le médicament ne **dispose pas d'AMM** quelle que soit l'indication thérapeutique.

Le prescripteur dépose sa demande d'AAC auprès de l'ANSM, via la plateforme E-SATURNE⁸.

Les médicaments ne sont disponibles que dans le champ hospitalier (administration hospitalière ou rétrocession par les Pharmacie à usage intérieur si le médicament ne relève pas de la réserve hospitalière).

ii. Le cas particulier de l'accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce »

Cependant, par dérogation, il est prévu que **l'ANSM puisse octroyer** une autorisation d'accès compassionnel, **sur demande d'un médecin prescripteur**, pour des médicaments qui **font l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce**.

➤ **C'est l'accès compassionnel « pré-précoce »**

Il s'agit d'une dérogation pour les médicaments :

- ✓ qui font l'objet de **recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce** ;
- ✓ qui tendent vers une **volonté d'obtenir une AMM** (car des essais cliniques sont en cours) ;
- ✓ dont l'entreprise titulaire des droits d'exploitation s'engage à **déposer une demande d'accès précoce dans un délai déterminé par décret⁹** (12 mois dans le cas général, 18 mois s'agissant d'une maladie rare et prorogations possibles par 6 mois en fonction du contexte) ;
- ✓ il s'agit d'une **situation transitoire** entre le système du compassionnel et celui du précoce ;
- ✓ **des conditions issues de l'AAP sont également à respecter** : maladies graves, rares ou invalidantes ; la mise en œuvre ne peut être différée .

Un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès compassionnel « pré-précoce » devrait suivre le schéma suivant :

⁸ <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-datu-nominative>

⁹ Décret n° 2021-870 du 30 juin 2021 fixant les délais mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du code de la santé publique et à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale



4. Le cadre de prescription compassionnelle

Un cadre de prescription compassionnelle (CPC) est établi en vue de **sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France**, disposant d'une AMM dans d'autres indications, lorsqu'il fait l'objet d'une prescription hors AMM bien établie sur le territoire français.

i. Le champ d'application des CPC

- ✓ Il est établi par l'ANSM **à son initiative ou à la demande des ministres ou sur signalements** ;
- ✓ Il est établi pour une durée de **3 ans renouvelable** ;
- ✓ Il vise à sécuriser une **pratique de prescription non conforme à l'AMM** d'une spécialité ;

Dérogation au critère lié à « l'absence de traitement approprié » issue de la LFSS pour 2020 :

CPC possible si autre traitement disposant d'une AMM :

- ✓ S'il ne s'agit pas d'un médicament de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique
- ✓ Le prescripteur doit juger que le médicament répond au moins aussi bien aux besoins du patient que le médicament AMM

ii. Certains CPC pourront être dispensés en ville

➔ Certains médicaments faisant l'objet de cadres de prescription compassionnelle pourront être dispensés en ville, dès lors que les conditions prévues par l'article R. 163-56 du CSS sont remplies. Cette dérogation est accordée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

5. La prise en charge des AAC et des CPC

i. *Éléments généraux de la prise en charge*

- ✓ Prise en charge immédiate et automatique du patient par l'assurance maladie ;
- ✓ **Indemnité tarifaire librement fixée par l'industriel** à l'exclusion du cas où le médicament bénéficie déjà d'un prix administré, c'est-à-dire d'un prix négocié ou fixé par le CEPS ou d'un prix maximal de vente aux établissements de santé fixé en application de l'article L. 162-16-4-3 du CSS, ou dans ces cas, ce prix s'applique.
- ✓ **Appel de remises annuelles fondées sur un barème** (taux sur tranches de CA HT) et **d'éventuelles majorations dans le cadre de l'accès compassionnel « pré-précoce »**

ii. *Prix et taux*

Le niveau de la prise en charge s'effectue selon la situation du médicament au regard du remboursement :

- Si une autre indication de la spécialité est prise en charge en officine, rétrocession ou au titre de la liste en sus → la prise en charge s'effectue sur **la base du prix administré par le CEPS** avec le même taux.
- Autrement, la prise en charge s'effectue :
 - Soit sur la **base du prix facturé aux établissements de santé (ou du prix maximal de vente s'il a été fixé en application de l'article L. 162-16-4-3)** : dans ce cas, les laboratoires déclarent aux ministres le montant de l'indemnité maximale réclamée (sauf si un prix maximal de vente est fixé).
 - Soit sur une **base forfaitaire annuelle par patient** défini par arrêté des ministres (et le cas échéant d'un prix de vente aux patients ou aux établissements).

iii. *Cas spécifique de l'accès compassionnel « pré-précoce »*

S'agissant de **la prise en charge des autorisations d'accès compassionnel « pré-précoce »** :

- ✓ La prise en charge est automatique dès l'octroi de l'autorisation par l'ANSM ;
- ✓ Elle se fait sur la base du prix facturé aux établissements de santé ;
- ✓ Il y a alors application d'un **mécanisme de reversement de remises** calculées sur la base du chiffre d'affaires (CA) facturé dans l'indication considérée → permis grâce au codage par indication ;
- ✓ Ces remises **sont majorées** lorsque:
 - Le laboratoire ne dépose pas sa demande d'accès précoce dans les temps impartis¹⁰ ;
 - Si le nombre d'AAC excède des seuils graduels fixés par arrêté des ministres¹¹ ;

¹⁰ Art. D. 5121-74-1-1 CSS

¹¹ Arrêté du 1er juillet 2021 relatif aux seuils graduels d'autorisations d'accès compassionnel impliquant des majorations de remises

- ✓ une part minimale du CA est garantie non soumise à reversement¹² ;
- ✓ Il est possible, pour les ministres de la santé et de la sécurité sociale de **fixer une base forfaitaire annuelle par patient et un prix limite de vente**. Elle sera mise en place au cas par cas, sans aucun systématisme.

6. PUT et suivi des patients

- Le **financement du recueil est assuré par le laboratoire pour les AAC « pré-précoces » ou les CPC** (pas pour AAC « nominative simples »), une convention fixant le cadre du dédommagement des établissements de santé sera signée entre établissements et laboratoire ;
- Les professionnels de santé sont tenus de remonter les données prévues par le PUT et suivi des patients ;
- Une **dérogation au PUT et suivi les patients est prévue** → lorsqu'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une AMM
- La **transmission des données et le suivi des patients est réalisée par les prescripteurs** ;

7. L'arrêt de l'accès et de la prise en charge compassionnels

- ✓ Suspension ou retrait de l'AAC ou du CPC par l'ANSM **si les conditions initiales d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique**.

Les situations dans lesquelles la prise en charge compassionnelle prend fin :

- *De manière automatique* :
 - AAP délivrée ;
 - Décision d'inscription sur les listes de remboursement intervient ;
- *Par arrêté des ministres* :
 - En cas de retrait ou suspension de l'AAC ou du CPC ;
 - Une alternative thérapeutique identifiée par la HAS est prise en charge ;

S'agissant du cas spécifique de l'accès compassionnel « pré-précoce » :

L'accès compassionnel « pré-précoce » et la prise en charge associée prennent fin lorsque :

- Une **autorisation d'accès précoce est délivrée** ;
- En cas de **retrait ou de suspension de l'autorisation**.

¹² Art. R. 163-52 CSS

8. Continuité de la prise en charge lorsqu'une AAC ou un CPC prend fin

L'article L. 162-16-5-2 VI du CSS pose le principe d'une continuité de la prise en charge des traitements des patients initiés dans le cadre d'un accès compassionnel à compter de la date à laquelle l'autorisation d'accès compassionnel ou le cadre de prescription compassionnelle cesse de produire ses effets pour l'indication en cause et dans les conditions suivantes :

- Lorsque l'indication considérée obtient une AMM :
 - La prise en charge prend fin 7 mois après l'AMM si aucune décision d'inscription n'a été prise dans ce délai
 - Ou dans le mois suivant l'AMM si aucune demande d'inscription n'a été déposée dans ce délai.
- Pour le traitement d'un patient donné, **débuté dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel nominative** et ayant fait l'objet de la prise en charge associée, sous réserve que l'indication n'ait pas fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'AMM.

9. Schémas des procédures de l'accès compassionnel

Figure 6 : délivrance d'une autorisation d'accès compassionnelle nominative

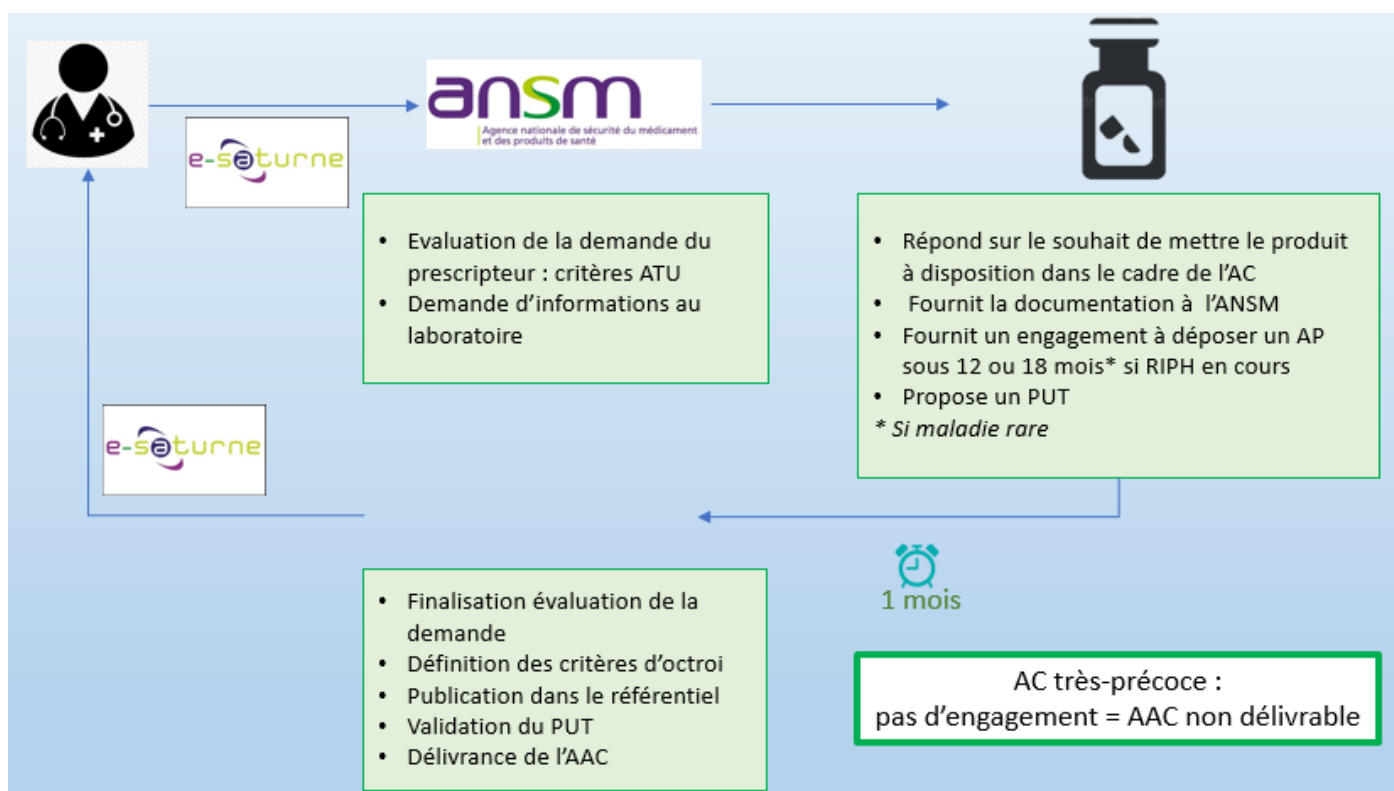


Figure 7 : Process autorisation d'accès compassionnelle nominative dite « simple »

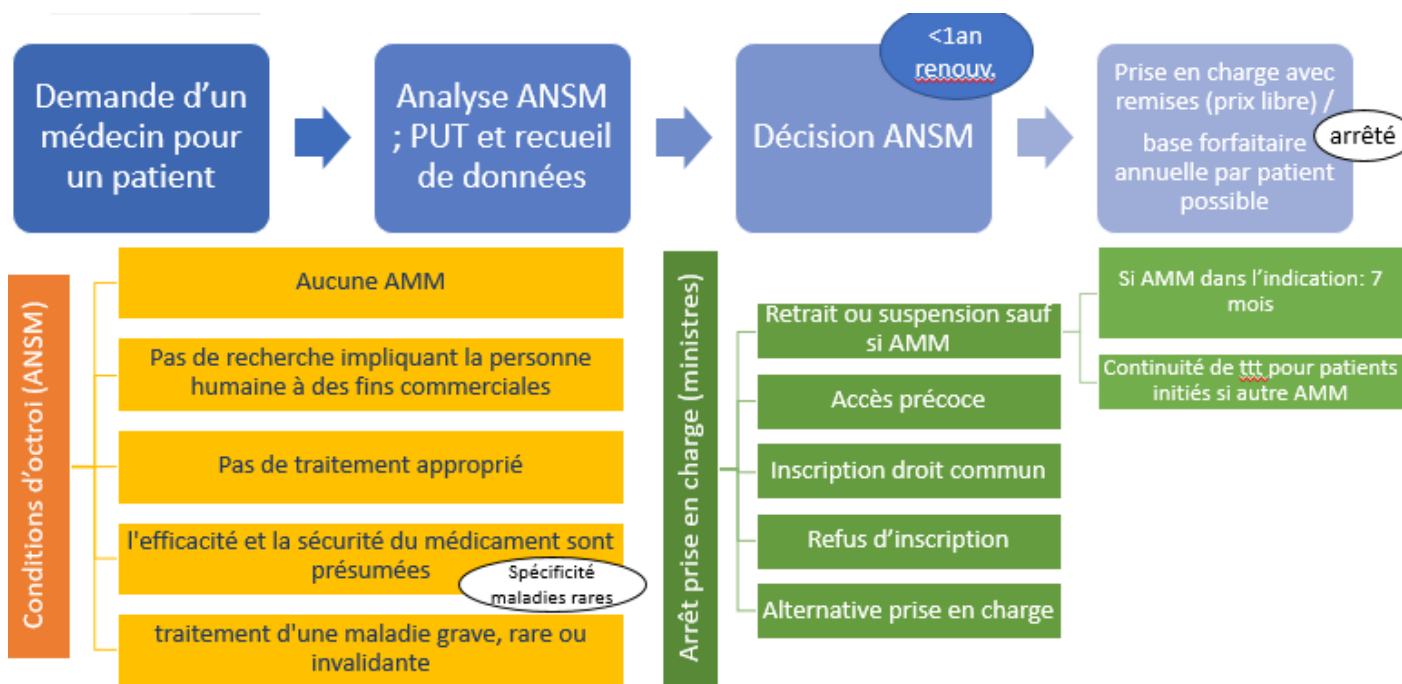


Figure 8 : Process autorisation d'accès compassionnelle nominative dite « pré-précoce »

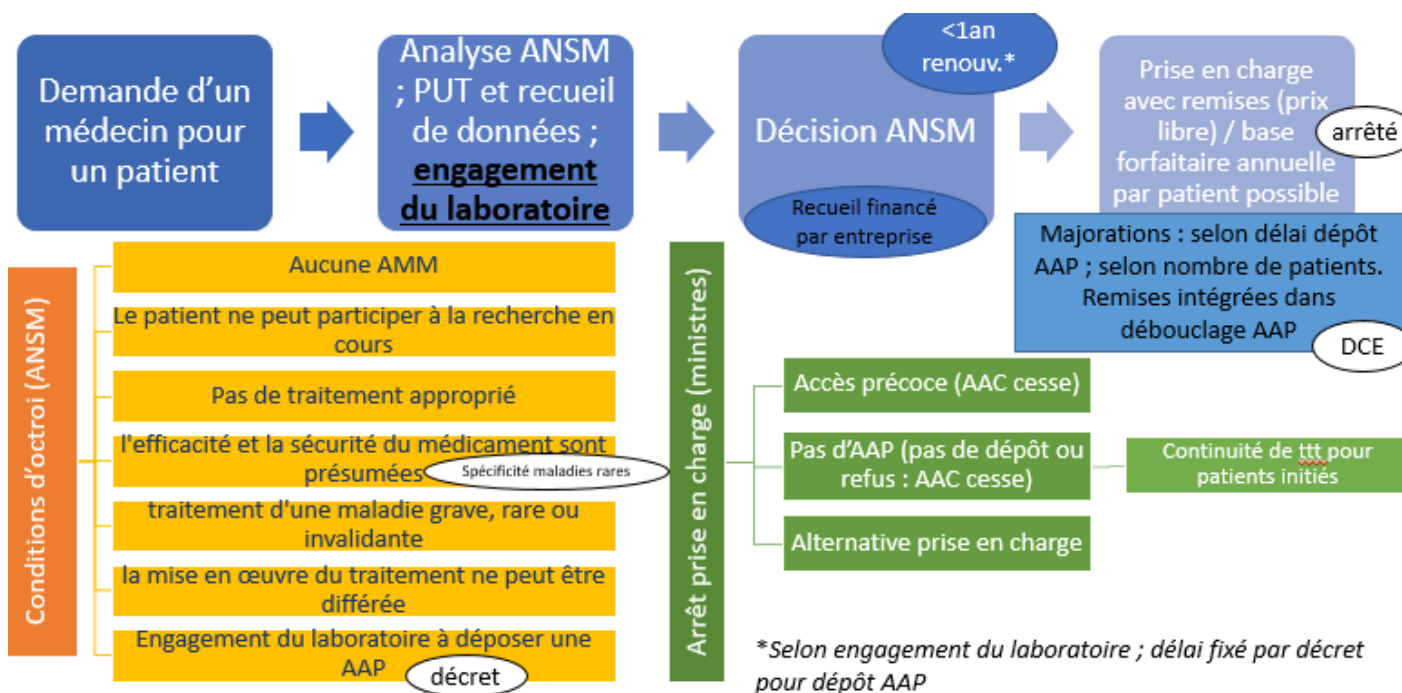


Figure 9 : Délivrance d'un cadre de prescription compassionnelle

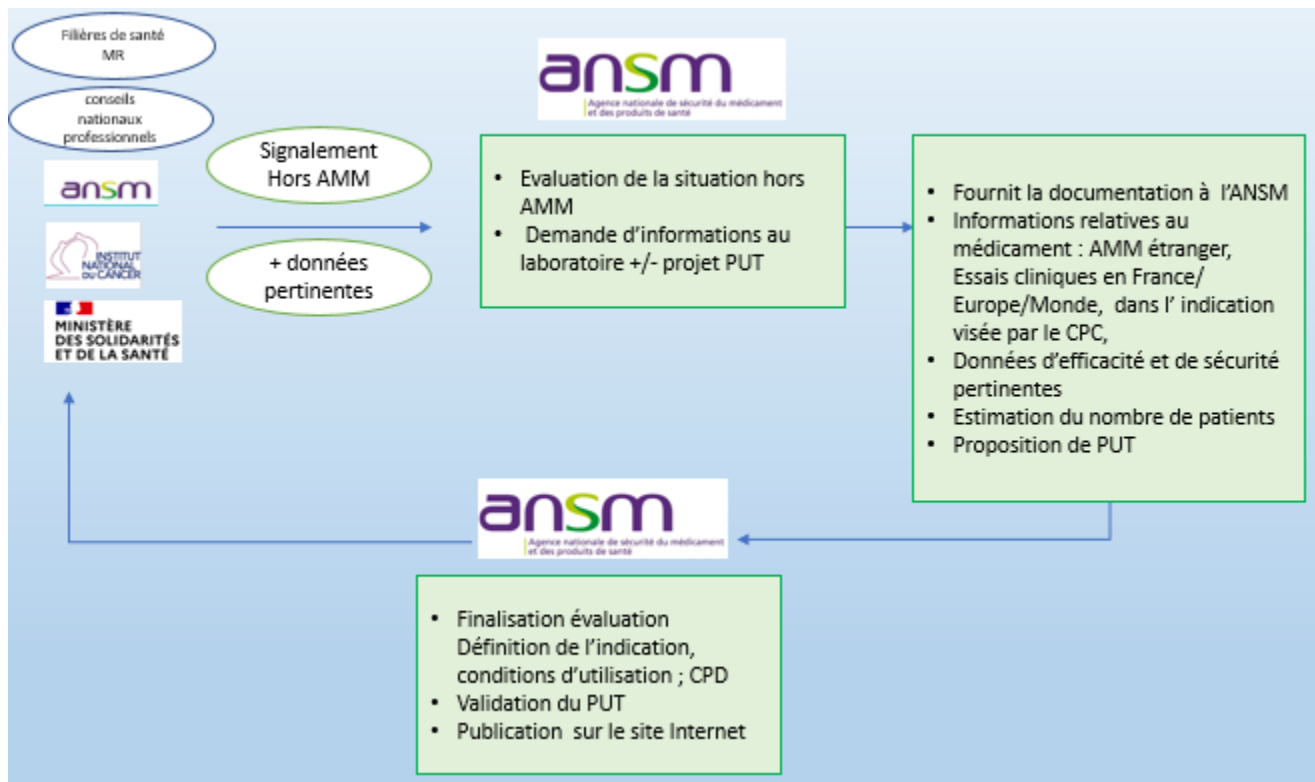


Figure 40: Process pour un cadre de prescription compassionnelle

