Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

1er septembre 2026

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)	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. Il est complété des autres documents de référence : • les dossiers type de demande d'accès précoce ; • le modèle type de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) et le modèle de rapport de synthèse et son résumé ; • 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 (AAP) 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'AAP en application des articles L.5121-12 et R. 5121-68 et suivants du code de la santé publique (CSP). 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 du laboratoire jusqu'à la prise de décision par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant.
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, le 10 mars 2026 et le 1er septembre 2026

Sommaire

Introduction 5

1. Contexte règlementaire, périmètre et explications de la réforme 6

1.1. Contexte règlementaire 6

1.2. Le périmètre de l'autorisation d'accès précoce 7

1.3. Les modalités de décision et de mise à disposition des médicaments en accès précoce 8

2. Le rendez-vous pré-dépôt 13

2.1. Objectifs du rendez-vous pré-dépôt 13

2.2. Modalités pratiques de demande de rendez-vous pré-dépôt 13

2.3. Organisation et déroulement du rendez-vous pré-dépôt 14

3. Les demandes d'autorisation d'accès précoce 16

3.1. Informations générales 16

3.2. Les 5 motifs de dépôt dans SÉSAME 17

3.3. Documents types disponibles à télécharger 17

3.4. Les étapes de la soumission de la demande 18

4. Comment remplir le dossier type en fonction de la demande ? 20

4.1. Consignes quelle que soit la demande 20

4.2. Demande initiale 20

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 » 26

4.6. Suspension ou retrait d'une autorisation d'accès précoce 28

5. Élaboration du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT-RD) 30

5.1. Contexte et objectif du PUT-RD 30

5.2. Modalités de recueil et exploitation des données 30

5.3. Modalités pratiques 32

5.4. Données à collecter 32

5.5. Qualité et format des données 38

6. Processus de décision 40

6.1. Instruction et règles de suspension 40

6.2. Avis conforme de l'ANSM 42

6.3. Décision de la HAS 42

6.4. Modalités de publication des décisions et de ses annexes 43

6.5. Partage des informations déposées à la HAS 44

6.6. Mise à disposition du médicament 45

Abréviations et acronymes 46

Table des annexes 47

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

Introduction

Ce guide est à destination des industriels du médicament qui s'engagent dans une démarche de demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) 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' d'AAP.

Il est complété des autres documents de référence :

– les dossiers 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 modèle de rapport de synthèse et son résumé ;
– 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 AAP 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'AAP.

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'AAP : de la demande du laboratoire jusqu'à la prise de décision par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant.

Les laboratoires 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 R. 5121-68 et suivants du CSP.

1. Contexte règlementaire, périmètre et explications de la réforme

1.1. Contexte règlementaire

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021[1], modifiée par la LFSS pour 2023[2], et la LFSS pour 2024[3] 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 conforme de l'ANSM.

L'autorisation d'accès précoce (AAP) relève d'une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet la mise à disposition précoce 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 et, s'agissant d'un vaccin, au vu des recommandations vaccinales émises par la Haute Autorité de santé ;
– 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'AAP doit notamment être sollicitée pour tout médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) et faisant 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. 5121-12-1 et à l'article R. 5121-74-1 II 5° du CSP.

A noter que lors de l'octroi de l'accès précoce pré-AMM et lorsque le médicament ne bénéficie d'aucune AMM dans une autre indication, les prescripteurs peuvent demander des AAC auprès de l'ANSM pour les patients qui ne pourraient être inclus dans l'accès précoce pré-AMM, ni inclus dans une RIPH.

[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.

[2] Article 54 de la loi n°2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 publiée au Journal officiel du 24/12/2022.

[3] Article 76 de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 publiée au Journal officiel du 27/12/2023.

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 :

➔ **Un médicament dans une indication thérapeutique 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 (AAP). Il s'agit d'un accès précoce dit « pré-AMM ».

La décision de la HAS est prise après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament, ou après avis favorable du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication thérapeutique revendiquée par le laboratoire, en application notamment de la LFSS pour 2023 et de son décret d'application n° 2026-448 du 3 juin 2026, entré en vigueur le 1er septembre 2026[4].

➔ **Un médicament dans une indication thérapeutique 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 des spécialités remboursables. Il s'agit d'un accès précoce dit « post-AMM. »

L'accès précoce « post-AMM » peut concerner :

– une indication préalablement autorisée en accès précoce « pré-AMM » au titre du premier dispositif[5] (cf. supra) ;
– ou une indication n'ayant jamais fait l'objet d'une prise en charge en accès précoce « pré-AMM » (1re 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 le médicament concerné dispose d'une AMM dans l'indication revendiquée, ce qui atteste de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans cette indication.

Quel que soit le type d'AAP, cette dernière 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 5. Élaboration du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT-RD)).

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

– Les autorisations d'accès compassionnel (AAC). Cet accès dérogatoire est autorisé uniquement par l'ANSM conformément aux dispositions du I et II de l'article L.5121-12-1 du CSP. Cf. https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel.
– Les cadres de prescription compassionnelle (CPC), pour un médicament ayant une AMM pour d'autres indications, sont établis par l'ANSM conformément au I et III de l'article L.5121-12-1 du CSP, cf. https://ansm.sante.fr/documents/reference/les-cadres-de-prescription-compassionnelle-cpc.

[4] Décret no 2026-448 du 3 juin 2026 harmonisant les dispositions applicables aux accès précoces et aux accès compassionnels. Journal Officiel du 5 juin 2026.
[5] Point II de l'article R. 5121-72 du code de la santé publique.

– 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 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 cliniques. L'avis de l'ANSM, s'il est favorable, 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 en cas d'avis favorable du CHMP. Le laboratoire dépose sur SÉSAME les projets de RCP, notice et étiquetage vérifiés par l'ANSM dans le cadre de la procédure d'AMM.

L'avis de l'ANSM n'est pas non plus requis pour les accès précoces post-AMM dans la mesure où le médicament dispose d'une AMM dans l'indication considérée.

Dès lors que l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées par l'ANSM, ou que le médicament dispose d'un avis favorable du CHMP ou de l'AMM dans l'indication considérée, 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.

1.3.2. Durée de l'autorisation d'accès précoce

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

1.3.3. 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 qui précise la/les présentation(s) concernée(s) du médicament (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'AAP (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) ;
– assurer un approvisionnement approprié et continu du marché national, de manière à couvrir les besoins des patients en France (décret n°2026-448 du 3 juin 2026 modifiant l'article R. 5121-68 du CSP) ;
    ⇨ Chacun des engagements susmentionnés doit faire l'objet d'un courrier signé par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire et constitue une pièce de recevabilité administrative du dossier. Un modèle de courrier est disponible en Annexe 1.

En outre, le laboratoire doit assurer les continuités des traitements initiés (article L. 162-16-5-4 du CSS) 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.

1.3.4. La prise en charge pour les patients

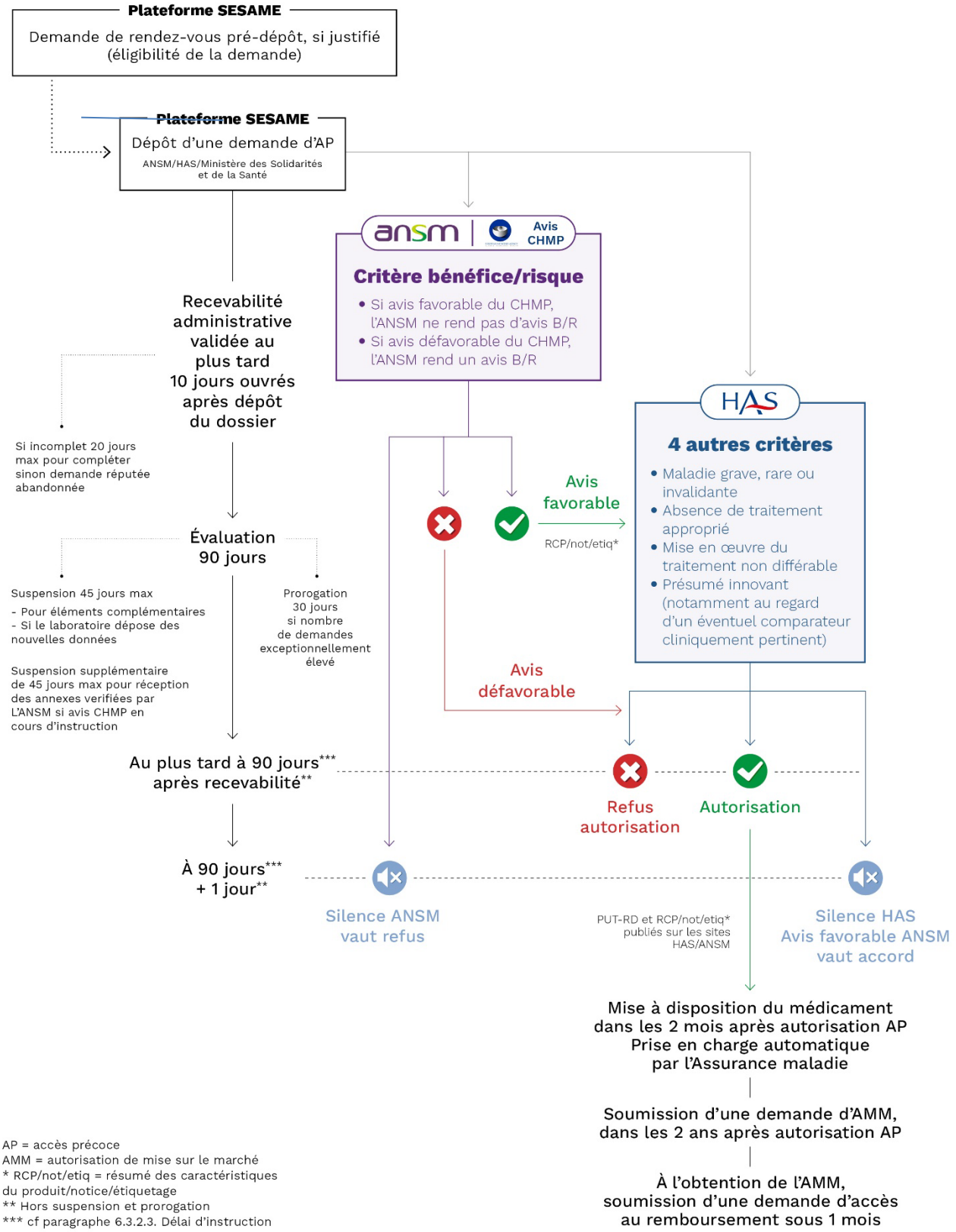
L'AAP pré-AMM ou post-AMM délivrée par la HAS vaut prise en charge automatique par l'Assurance maladie.

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 AAP ou si la HAS la retire (cf. 4.5 Suspension ou retrait d'une AAP) ;
– 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 relatives à la sécurité des patients.

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

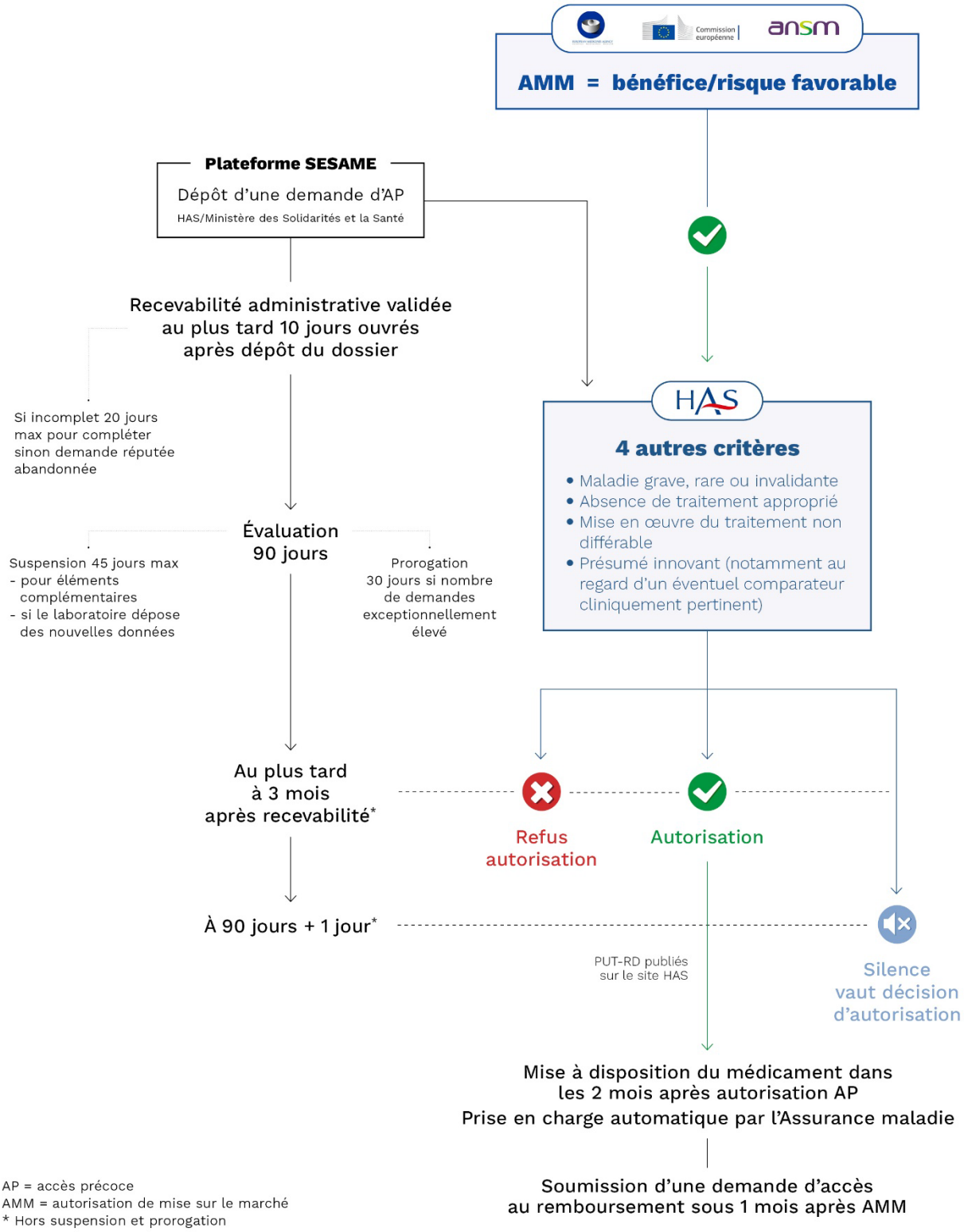
ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT AVANT AMM



AP = accès précoce
AMM = autorisation de mise sur le marché
* RCP/not/etiq = résumé des caractéristiques du produit/notice/étiquetage
** Hors suspension et prorogation
*** cf paragraphe 6.3.2.3. Délai d'instruction

© Haute Autorité de santé – Juillet 2021 – Mise à jour août 2026

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT APRÈS AMM



AP = accès précoce
AMM = autorisation de mise sur le marché
* Hors suspension et prorogation

© Haute Autorité de santé – Juillet 2021 – Mise à jour juillet 2026

2. Le rendez-vous pré-dépôt

2.1. Objectifs du rendez-vous pré-dépôt

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

Ne sont pas éligibles les demandes de rendez-vous pour un médicament ayant fait l'objet d'un avis favorable du CHMP ou pour lequel un avis du CHMP est attendu en cours d'instruction du dossier de demande d'AAP (selon la date de dépôt envisagée pour la demande d'AAP).

La HAS est libre de faire droit, ou non, à une demande de rendez-vous pré-dépôt. Le rendez-vous pré-dépôt n'est pas obligatoire, et sa pertinence fait l'objet d'une concertation préalable entre l'ANSM et la HAS.

Ce rendez-vous a pour objectif de discuter de l'éligibilité de la demande au regard des critères de l'accès précoce, du calendrier de dépôt, du contenu du dossier à déposer. 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.

Afin 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'AAP pré-AMM.

L'objectif de ces rendez-vous est de permettre aux laboratoires d'anticiper au mieux les attendus de l'ANSM et la décision de la HAS.

À l'issue du rendez-vous, il pourra être conseillé à l'industriel de s'orienter vers un autre dispositif que l'accès précoce.

Les rendez-vous pourront être refusés notamment :

- si un accès précoce antérieur a été refusé pour l'indication concernée par la demande et qu'aucun nouvel élément n'est disponible pour cette indication ;
- si la demande de rendez-vous est réalisée plus de 3 mois avant 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'AAP 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'AAP.

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 sur 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 ;
– date prévisionnelle de l'avis du CHMP ou du pays rapporteur dans le cadre d'une RMP/DCP dans l'indication concernée par l'accès précoce ;

– si le médicament fait l'objet d'essais cliniques en France ;
– si le médicament est disponible en AAC ;
– date prévue du dépôt de la demande d'AAP ;
– argumentaire synthétique de chaque critère d'éligibilité à une AAP et justification d'une demande de rendez-vous pré-dépôt ;
– nombre estimé de patients/an à traiter dans l'indication revendiquée.
– la nature du médicament que le fabricant souhaite mettre à disposition (lots commerciaux, lots commercialisés à l'étranger, lots issus d'un essai clinique…).

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 15 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, selon le calendrier mis à disposition sur le site de la HAS.

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

Le rendez-vous se tient sur une durée d'une heure et se décompose comme suit :
– discussion de 10 minutes maximum entre ANSM et HAS uniquement. Durant ce temps, l'industriel patiente en salle d'attente ;
– échange laboratoire/HAS/ANSM de 50 minutes dont 20 minutes maximum 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 se tiennent en français et sont structurées à partir d'une présentation en français au format PowerPoint réalisée par le laboratoire (tableaux de données et schémas/figures tolérés en anglais). La présentation doit être synthétique, uniquement axée sur la demande d'autorisation d'accès précoce et doit se focaliser sur les points essentiels de la demande ; elle ne doit 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 revendiquée 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 règlementaires : AMM existante dans une autre indication, autorisations d'accès compassionnel en cours le cas échéant, 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 effectuées, en cours et à venir dans l'indication visée par la demande d'AAP et dans les autres indications potentielles ;

– la population cible estimée ;
– le PUT-RD envisagé et notamment les variables à collecter, le rythme des visites de suivi et les modalités de collecte (plateforme, registre, …) (cf. chapitre 5 Élaboration du PUT-RD) ;
– 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 7 jours** avant la date du rendez-vous.

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

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 est relu par les participants de l'ANSM et de la HAS et pourra éventuellement faire l'objet de commentaires.

Ce relevé des échanges ne constitue pas une évaluation et ne préjuge pas des conclusions de la HAS et de l'ANSM sur la future demande d'AAP.

3. Les demandes d'autorisation d'accès précoce

3.1. Informations générales

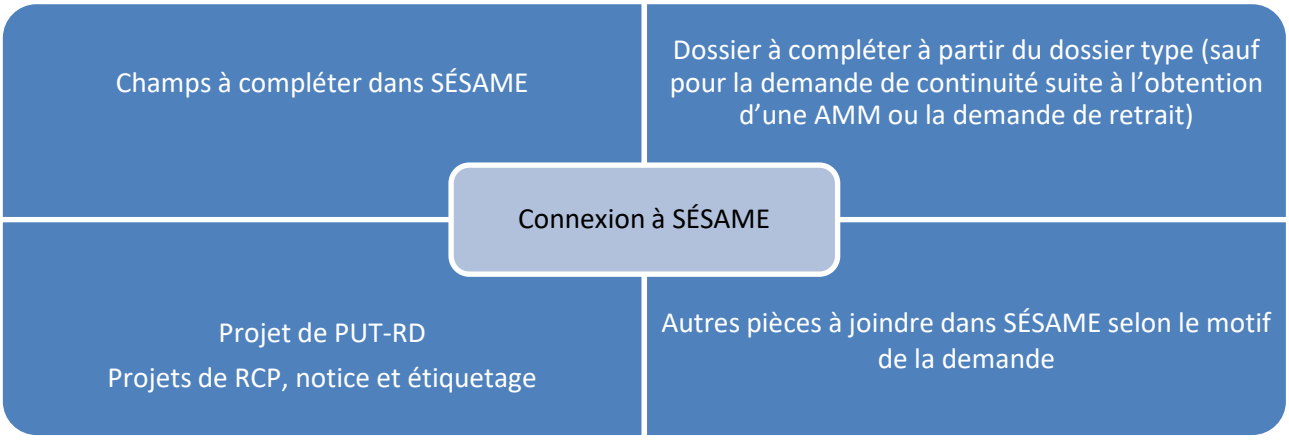
Toutes les demandes se font sur la plateforme SÉSAME. Tous les échanges entre le laboratoire et l'une des instances en charge de l'évaluation, HAS ou ANSM ou Ministère de la santé et de la sécurité sociale (MSS), relatifs à la recevabilité et à la complétude d'une demande déposée sur SÉSAME, **se font 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 continuité de prise en charge suite à l'obtention d'une AMM (pour un médicament bénéficiant d'une AAP pré-AMM) ou une demande de retrait d'une AAP, 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 complémentaire en cours d'instruction,** entraînent leur transmission automatique et simultanée à la HAS et au ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale, et le cas échéant à l'ANSM.

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 :

➔ **demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM ;**
Se référer au paragraphe 4.2 pour plus de détails.

➔ **demande de renouvellement d'une autorisation** d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM accompagnée notamment des rapports de synthèse selon la périodicité de soumission définie ;
Se référer au paragraphe 4.3 pour plus de détails.

➔ **dépôt de nouvelles données** pour une AAP octroyée (dossier clôturé), y compris lorsque cela fait suite à une demande de la HAS ou de l'ANSM pour les AP pré-AMM (cf. articles R.5121-71 et R.5121-71-1 du code de la santé publique) :

- **avec sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce en vigueur ;**
- **sans sollicitation de modification de l'autorisation d'accès précoce en vigueur ;**

Se référer au paragraphe 4.4 pour plus de détails.

Cas particuliers : l'avis du CHMP reçu postérieurement à l'octroi d'une AAP pré-AMM, les rapports de synthèse et résumés de rapport de synthèse finaux (à fournir à la clôture de l'AP), ainsi que toute demande de modification du PUT-RD ne font pas l'objet d'un dépôt de nouvelles données mais sont à déposer dans le dossier le plus récent disponible sur SÉSAME.

➔ **continuité de prise en charge suite à l'obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une AAP pré-AMM ;**
Se référer au paragraphe 4.5 pour plus de détails.

➔ **demande de retrait** d'une autorisation d'accès précoce pré ou post-AMM.
Se référer au paragraphe 4.6 pour plus de détails.

- En pratique, **un seul dossier doit être déposé pour un motif défini**, mais en cas d'association de deux médicaments ou plus :
  - commercialisés par le même laboratoire : un seul dossier sera déposé pour l'association,
  - commercialisés par des laboratoires différents : chaque laboratoire déposera son dossier sur SÉSAME.

Plusieurs dossiers correspondant à des motifs différents peuvent être déposés simultanément pour un même médicament (cf. tableau d'exemples en Annexe 2).

3.3. Documents types disponibles à télécharger

Trois dossiers types rédigés conjointement par la HAS et l'ANSM sont disponibles pour aider les laboratoires à soumettre leur demande d'AAP :

– Dossier type de première demande d'AAP (pré-AMM ou post-AMM)
– Dossier type de demande de renouvellement d'AAP (pré-AMM ou post-AMM)
– Dossier type de dépôt de nouvelles données en dehors de toute instruction en cours

En cas de continuité suite à l'obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une AAP pré-AMM, il n'y a pas de dossier type à renseigner ; le laboratoire renseignera le formulaire de demande et fournira les pièces justificatives demandées sur la plateforme SÉSAME.

Pour rappel, en cas de motifs multiples de dépôt, **un dossier type spécifique et, le cas échéant, un formulaire de demande sur SÉSAME comportant ses annexes adéquates doit être fourni pour**

chaque motif (par exemple en cas de renouvellement de l'accès précoce et d'obtention d'une AMM, un dossier type de renouvellement et un formulaire de continuité seront à déposer).

– Modèle de PUT-RD contenant des fiches et des annexes
– Modèle de rapport de synthèse et son résumé

Pour les demandes de retrait d'une AAP, de changement d'exploitant ou de changement de nom de spécialité, la soumission d'un dossier n'est pas nécessaire et seule la saisie des éléments dans SÉSAME est requise.

> ***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, le laboratoire 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 le laboratoire 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'AAP, 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'AAP, 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

Le laboratoire rédige un dossier type (appelé note de synthèse) d'après les modèles disponibles sur le site internet de la HAS. Pour rappel, pour les demandes de continuité suite à l'obtention d'une AMM et de retrait, seul le formulaire SÉSAME sera rempli avec la fourniture des pièces requises.

Le laboratoire adapte le contenu selon la demande sollicitée en suivant les consignes figurant dans ces dossiers types. A noter que dans le cas où l'intelligence artificielle serait utilisée pour la construction du dossier, le laboratoire reste le seul responsable du contenu final de ce dernier.

Nous vous invitons à vous reporter au chapitre 4 pour les informations sur la constitution du dossier type ou du formulaire SÉSAME.

3.4.4. Déposez les pièces à joindre sur SÉSAME

La liste des documents à déposer est disponible en début du dossier type. Ces pièces sont à télécharger dans SÉSAME en tant que pièces jointes. Le nommage le plus court possible des documents est à privilégier.

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 (nouvelles données, avis du CHMP, …) 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 le laboratoire à l'appui de sa demande doit étayer le fait que le médicament satisfait aux critères règlementaires d'octroi d'une AAP.

Les attentes et préconisations de la HAS, concernant les critères cités dans le paragraphe 1.1 Contexte règlementaire (autre que l'efficacité et la sécurité du 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.

4.2. Demande initiale

La demande initiale d'AAP peut concerner :

- Un médicament qui n'a pas encore d'AMM en France dans l'indication considérée (AAP pré-AMM avec ou sans avis favorable du CHMP) :
  - soit pour un nouveau médicament (en cas de nom de marque non encore validé lors du dépôt du dossier, la demande est déposée en nom de DCI + nom du laboratoire, aucun nom commercial non validé ne doit figurer dans la demande)
  - soit pour un médicament disposant déjà d'une AMM, mais pour une indication non incluse dans cette AMM.
- Un médicament qui a obtenu son AMM en France dans l'indication considérée (AAP post-AMM).

Un modèle type de dossier est disponible sur le site internet de la HAS. **Ce document étant régulièrement mis à jour, il convient de le consulter sur la page dédiée sur le site de la HAS avant toute constitution de dossier afin de renseigner la dernière version.**

4.2.1. Les critères d'éligibilité

Le dossier fourni par le laboratoire comportera un descriptif du plan de développement avec les données cliniques disponibles et le cas échéant celles attendues, un argumentaire pour justifier que le médicament satisfait à tous les critères d'éligibilité à l'AAP dans l'indication considérée. Il sera également précisé quel type de données il est proposé de recueillir dans le cadre du PUT-RD.

La partie 2 « Environnement médical » 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 4 a pour objectif de présenter les données d'efficacité et de tolérance disponibles dans l'indication considérée.

Pour les études de phase II et III, et en particulier l'étude pivot, le modèle de tableau décrit dans le dossier type devra être systématiquement rempli. La bonne qualité du remplissage fera partie intégrante de l'analyse 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 6 « Plan de développement » permettra au laboratoire de présenter les données attendues (notamment de nature confirmatoire) dans le plan de développement clinique du médicament en mettant le cas échéant en évidence l'état d'avancement des inclusions et la date prévisible de mise à disposition des résultats intermédiaires et finaux auprès de la HAS. Il est attendu que le laboratoire présente le schéma précis des études cliniques (population, nature du comparateur et critères de jugement) en cours ou à venir du plan de développement relatives à l'indication sollicitée.

La partie 7 du dossier type de première demande est prévue pour argumenter les 5 critères d'éligibilité à l'accès précoce.

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

Cette partie est applicable uniquement aux demandes d'AAP pré-AMM sans avis favorable du CHMP.

Pour les demandes d'AAP pré-AMM, pour un nouveau médicament, toutes les données pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques disponibles au moment de la demande devront être fournies en annexe 1 du dossier type, 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 ou au dossier d'autorisation d'essai clinique.

Pour les demandes d'AAP pré-AMM qui concernent la nouvelle indication d'un médicament disposant déjà d'une AMM, seules les données 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.

Les informations sur l'efficacité et la tolérance seront détaillées dans la partie 4 du dossier type « Accès précoce : première demande ».

4.2.3. Les projets de RCP, de notice et d'étiquetage dans le cadre des demandes AAP pré-AMM

➔ AAP pré-AMM sans avis favorable du CHMP

Ces projets, fournis en pièces jointes dans SÉSAME, doivent être rédigés selon le format type en vigueur pour les demandes d'AAP (cf. https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-dacces-precoce). Les projets d'annexes doivent tenir compte des dernières discussions au CHMP, le cas échéant.

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 difficultés, une dérogation transitoire à ces exigences peut être sollicitée auprès de l'ANSM notamment lorsque le médicament n'est pas destiné à

être délivré directement au patient ou pour permettre la disposition du médicament dans le délai prévu au 12°) de l'article R. 5121-68 du CSP.

Dans le cas d'un accès précoce pré-AMM, lorsque la mise à disposition de matériel éducationnel (carte-patient, brochure…) est prévue par le laboratoire dans le cadre des mesures de réduction des risques, ce matériel doit être déposé dans SÉSAME et fera l'objet d'une validation par l'ANSM.

➔ **AAP pré-AMM avec avis favorable du CHMP**

La demande d'AAP pré-AMM avec avis favorable du CHMP est accompagnée d'un dossier comprenant notamment les projets de RCP, d'étiquetage et de notice dont la version en français a été vérifiée par l'ANSM à l'issue de l'avis favorable émis par le CHMP (article R.5121-68 du CSP).

Lorsqu'un avis favorable est rendu par le CHMP **en cours d'instruction** de la demande d'AAP pré-AMM, le laboratoire le transmet sans délai sur SÉSAME, ce qui donne lieu à une suspension du délai d'instruction par la HAS pour une durée ne pouvant excéder 45 jours, au cours de laquelle le laboratoire met à jour sa demande en communiquant notamment les projets de RCP, de notice et d'étiquetage dont la version en français a été vérifiée par l'ANSM.

Dès l'obtention de l'avis favorable du CHMP, les laboratoires doivent procéder dans les plus brefs délais à la demande de « blue box » (comprenant notamment les conditions de prescription et de délivrance) auprès de l'ANSM, afin de ne pas impacter l'instruction de leur demande d'AAP ; cet élément étant à verser au dossier de demande d'AAP (article R.5121-68 du CSP).

4.2.4. Le projet de PUT-RD

Un projet de PUT-RD devra être téléchargé dans SÉSAME lors de la soumission de la demande et rédigé selon les recommandations précisées dans la partie 5 du présent guide, ainsi que dans la doctrine d'évaluation de la HAS sur les autorisations d'accès précoce aux médicaments.

Il est impératif que le modèle de PUT-RD tel que publié par la HAS soit respecté, en particulier les zones identifiées comme non modifiables.

4.2.5. Autres aspects

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

– le contexte réglementaire (à renseigner dans un tableau en début de dossier) ;
– 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 et le cas échéant si des démarches ont été effectuées par le laboratoire pour que la collecte soit adossée à un registre existant ;
– pour l'accès précoce pré-AMM : la nature du médicament que le fabricant souhaite mettre à disposition (lot AMM future, lots commercialisés à l'étranger, lots issus d'un essai clinique…).

Par ailleurs, des données économiques seront transmises dans le dossier (cf Annexe 4 dédiée). Elles ne seront pas utilisées pour l'instruction de la demande d'autorisation par l'ANSM et la HAS mais adressées au ministère chargé de la sécurité sociale.

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

Afin d'anticiper la procédure d'instruction, la HAS propose aux laboratoires de déposer les dossiers relatifs à des demandes d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans SÉSAME dès l'obtention de l'avis positif du CHMP. Ce pré-dépôt ne vaut pas dépôt d'une demande d'AAP. Celle-ci ne pourra être regardée comme administrativement recevable par la HAS qu'à compter de la transmission de l'AMM et d'un dossier post-AMM complet (cf. *infra* 6.1.1 La recevabilité), qui fera courir le délai d'instruction réglementaire.

Il est impératif que le laboratoire mentionne clairement dans le formulaire le caractère de « pré-dépôt » de cette démarche, afin que la HAS ne la considère pas comme une demande d'AAP pré-AMM.

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 dans le mois suivant l'octroi de l'AMM.

4.3. Renouvellement d'une autorisation d'accès précoce

La demande de renouvellement d'une AAP est accompagnée d'un **dossier allégé ne comportant que les nouvelles informations par rapport à** la demande initiale ou au précédent renouvellement, s'il ne s'agit pas du premier renouvellement. Un modèle type de dossier est disponible sur le site internet de la HAS. **Ce document étant régulièrement mis à jour, il convient de le consulter sur la page dédiée sur le site de la HAS avant toute constitution de dossier afin de renseigner la dernière version.**

Le laboratoire est tenu de déposer toute nouvelle information obtenue au cours de la période d'autorisation précédente. Le laboratoire doit notamment indiquer les changements intervenus depuis l'AAP ou son dernier renouvellement :

– Mise à disposition de nouvelles données cliniques (efficacité et/ou tolérance) ;
– Actualisation du calendrier du plan de développement le cas échéant ;
– Modification de la stratégie thérapeutique, nouvel entrant dans la stratégie ;
– Modifications opérées sur le RCP, la notice ou l'étiquetage au travers d'un tableau face-face ;
– Modifications administratives à opérer sur le PUT-RD, …
– Modification du nom ou des coordonnées du titulaire ou de l'exploitant du médicament.

La HAS refuse le renouvellement de l'AAP si les conditions prévues par l'article L. 5121-12 ne sont plus remplies.

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. A partir de la deuxième demande de renouvellement, la date à prendre en compte pour déterminer l'échéance de l'autorisation est celle de la dernière décision de renouvellement ou la date du renouvellement tacite (qui est notifiée sur SÉSAME), le cas échéant (et non pas la date initiale d'octroi de l'AAP).

Pour chaque renouvellement, le rapport de synthèse et son résumé déposés sur la plateforme SÉSAME devront être les plus récents possibles. Un gel de base des données recueillies conformément au PUT-RD jusqu'à 2 mois avant le dépôt du dossier est toléré pour le rapport de synthèse et son résumé. A noter qu'à partir du 2ème renouvellement, le rapport et son résumé devront débuter au lendemain de la date de fin du précédent rapport et son résumé. Un outil d'aide au calcul de la période devant être couverte par le rapport et le résumé de rapport de synthèse est disponible sur le site internet de la HAS.

Aucun rapport intermédiaire n'est attendu en dehors de l'instruction d'un renouvellement.

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).

En l'absence d'une décision expresse de la HAS à l'issue du délai d'instruction, intégrant une ou des périodes de suspension(s) ne pouvant excéder un total de 45 jours (hors suspension, le cas échéant, en cas d'avis favorable CHMP déposé en cours d'instruction), et sous réserve de l'obtention d'un avis de l'ANSM attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ou d'un avis favorable du CHMP pour les AAP pré-AMM dans l'indication considérée, la demande de renouvellement est considérée comme acceptée.

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

Le laboratoire a l'obligation 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. Ce motif de dépôt concerne toute nouvelle donnée à transmettre alors qu'aucune instruction n'est en cours pour l'AAP concernée. Pour rappel, il est également possible de transmettre des nouvelles données dans le cadre d'un dossier de renouvellement (cf. paragraphe 4.3 du présent guide).

Un modèle type de dossier est disponible sur le site internet de la HAS. **Ce document étant régulièrement mis à jour, il convient de le consulter sur la page dédiée sur le site de la HAS avant toute constitution de dossier afin de renseigner la dernière version.**

Lorsque les conditions d'octroi de l'AAP ne sont plus remplies, la HAS (après avis de l'ANSM le cas échéant) peut modifier, retirer ou suspendre la décision d'AAP, après que le laboratoire ait été invité à fournir ses observations. Voir aussi le §4.6.1 pour les suspensions ou retrait à l'initiative des agences.

4.4.1. Nature des données à déposer

Il s'agit des données concernant l'indication mentionnée dans l'autorisation en cours 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 serait 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 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, le laboratoire précisera s'il estime que ces nouvelles données devraient **entraîner une modification de l'autorisation** en vigueur ou non.

Ce qui ne relève pas d'un dépôt d'un nouveau dossier, au motif de nouvelles données

– **l'avis du CHMP** doit être déposé sans délai dans SÉSAME au sein du dossier d'accès précoce pré-AMM en vigueur, que l'AAP soit en cours d'instruction ou déjà octroyée ;
– **l'obtention** de l'AMM qui fait l'objet d'une demande sur SÉSAME sous le motif « continuité de prise en charge suite à l'obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une AAP pré-AMM » (aucun dossier type à compléter, renseigner le récapitulatif de la demande et joindre les pièces justificatives)
– **toute demande de modification administrative du PUT-RD ainsi que les rapports et résumés de rapport de synthèse finaux (fin de l'accès précoce) sont à déposer dans le dossier le plus récemment déposé sur SÉSAME.**
– **en cas de changement d'exploitant ou de changement de nom de spécialité,** l'information est à déposer dans le dossier d'AP le plus récemment déposé sur SÉSAME.
– **la publication au Journal officiel de l'inscription au remboursement du médicament** doit être déposée dans le dossier d'AP le plus récemment déposé sur SÉSAME.

4.4.2. Nouvelles données avec sollicitation de modification de la décision par le laboratoire

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 le PUT-RD et/ou le RCP, notice, étiquetage.

Pour les AAP pré-AMM en vigueur, la modification se fait après avis de l'ANSM, excepté en cas d'avis favorable du CHMP. 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 le laboratoire

Lorsque le laboratoire dépose des nouvelles données et ne sollicite pas de modification de l'autorisation d'accès précoce en vigueur, il doit joindre au dossier actualisé un argumentaire justifiant de l'absence de nécessité de modifier l'autorisation et ses annexes.

4.4.4. Cas particuliers de présentations / dosages supplémentaires du médicament

En application de l'article R. 5121-72-II-3° du CSP, lorsque le médicament faisant l'objet d'une AAP obtient son AMM, le laboratoire peut demander d'intégrer des présentations ou des dosages supplémentaires à l'AAP initiale, si elles sont prévues dans l'AMM.

Dans cette hypothèse, le laboratoire transmet cette demande au sein du formulaire de demande de « continuité » sur SÉSAME en justifiant ces nouvelles présentations/dosages.

La HAS rend sa décision dans un délai de 90 jours à compter de l'accusé réception de la demande. En cas de silence à l'issue de ce délai, la demande est acceptée.

Dans le cas où des données cliniques associées à cette demande sont fournies par le laboratoire ou que cette demande intervient en dehors de la continuité, le laboratoire dépose un nouveau dossier sur SÉSAME, au motif de « nouvelles données avec demande de modification de l'AAP » (en cas de silence dans les 90 jours, la demande est réputée rejetée), ou à l'occasion d'un renouvellement si le calendrier le permet.

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

Même en l'absence de nouvelles informations déposées par le laboratoire, **la HAS peut, de sa propre initiative ou sur sollicitation de l'ANSM le cas échéant pour les AP pré-AMM sans avis favorable du CHMP, modifier une AAP ou le PUT-RD.** Le laboratoire en est informé et est invité à transmettre ses observations via SÉSAME. À ce titre, la HAS peut solliciter le laboratoire pour qu'il dépose des nouvelles données dont elle aurait connaissance en vue d'une modification de l'AAP.

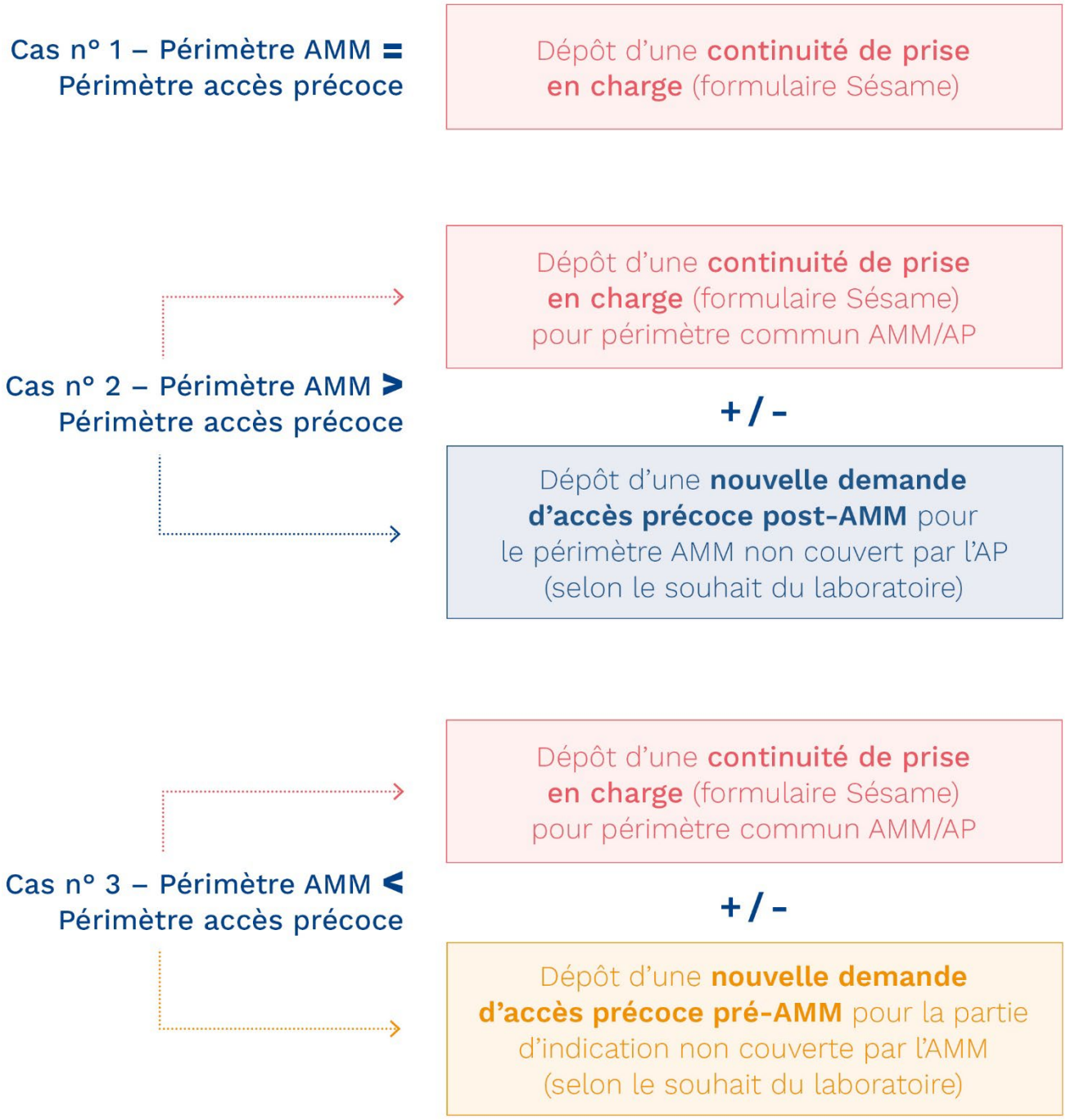
4.5. Obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce « pré-AMM »

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'AAP (R. 5121-72, II du CSP).

Le motif de dépôt dans SÉSAME sera « *Sollicitation de continuité de prise en charge précoce suite à l'obtention de l'AMM (pré-AMM => post AMM)* » sous la forme d'un formulaire à remplir et de pièces justificatives à fournir sur SÉSAME.

Pour rappel, il n'est pas requis de déposer un rapport de synthèse et son résumé.

Le périmètre de l'indication de l'accès précoce pré-AMM et celui de l'AMM auront un impact sur le nombre et le type de dossiers à déposer (*cf.* schéma ci-dessous)**.**



Cas N°1

En cas d'obtention d'une AMM ne modifiant pas les conditions d'octroi de l'accès précoce, un nouvel avis de la Commission de la Transparence et une nouvelle décision du Collège ne sont pas nécessaires ; le laboratoire est notifié via SÉSAME de la nouvelle version du PUT-RD applicable tenant compte de l'obtention de l'AMM.

En cas de refus d'AMM dans l'indication considérée, l'AAP peut être suspendue ou retirée.

Pour solliciter **la continuité** de prise en charge précoce à la suite de l'obtention de l'AMM pour une AAP pré-AMM, le laboratoire précisera s'il sollicite des modifications ou non et argumentera sa demande. Les modifications pourront concerner l**'inclusion dans l'AAP de présentations ou de dosages supplémentaires** dès lors que ces derniers sont couverts par une AMM dans l'indication de l'AAP (R. 5121-72, II du CSP) et devront faire l'objet d'une modification de l'AAP en cours. Les informations administratives et réglementaires justifiant la mise à disposition de nouvelles/nouveaux présentation(s)/dosage(s) sont à saisir dans le formulaire « continuité » sur SÉSAME.

Cas N°2

Dans le cas d'un médicament bénéficiant d'une AAP pré-AMM, ayant obtenu une **AMM plus large** que l'indication concernée par l'AAP :

– le laboratoire remplira le formulaire de continuité pour le périmètre de l'AAP pré-AMM couvert par l'AMM ;
– il pourra, s'il le souhaite, déposer une nouvelle demande d'AAP pour la partie de l'indication de l'AMM non incluse dans l'AAP pré-AMM initiale (dépôt d'un dossier dont le motif sera « demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM »).

Cas N°3

Dans le cas d'un médicament bénéficiant d'une AAP pré-AMM, ayant obtenu une **AMM plus restreinte** que l'indication concernée par l'AAP :

– le laboratoire remplira le formulaire « continuité » sur SÉSAME pour le périmètre de l'AAP pré-AMM couvert par l'AMM ;
– il pourra, s'il le souhaite, solliciter une AAP pré-AMM dans le périmètre non couvert par l'AMM en déposant un dossier argumentant sa demande dans cette partie de l'indication (dépôt d'un dossier dont le motif sera « demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM »).

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 AAP 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 90 jours.

4.6.2. À l'initiative du laboratoire

Lorsque le laboratoire souhaite procéder au retrait de son AAP, 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…). La HAS retire l'autorisation qu'elle a délivrée dans un délai de 30 jours à compter de l'accusé de réception de la demande. En cas de silence de la HAS à l'issue de ce délai, la demande de retrait est réputée acceptée. Pour rappel, la soumission d'un dossier n'est pas nécessaire pour les demandes de retrait d'une AAP, seule la saisie dans SÉSAME des éléments demandés est requise.

5. Élaboration du protocole d'utilisation thérapeutique (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 du traitement des 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. Des personnels des établissements participant à la prise en charge des patients, autres que les pharmaciens et les prescripteurs, peuvent participer à la collecte des données sous la responsabilité de ceux-ci et selon les modalités d'organisation propres à chaque établissement de santé. 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.

Pour les médicaments indiqués dans le traitement d'une maladie rare, le recueil de données via le Set de Données Minimum pour les Traitements (SDM-T) développé par la Banque Nationale de Données Maladies Rares est préconisé, lorsqu'il n'existe pas de registre maladie adapté à ce recueil. Un projet de PUT-RD formalisé dans ce cadre et respectant le modèle développé spécifiquement pour le recueil via le SDM-T (disponible sur le site internet de la HAS ici), sera réputé accepté d'emblée par la HAS. Pour tout projet de recueil des données via le SDM-T le laboratoire doit contacter la cellule opérationnelle de la BNDMR en amont du dépôt de la demande d'autorisation d'accès précoce, notamment pour discuter des variables à collecter en lien avec la ou les filières de santé maladies rares concernées.

En accord avec son guide méthodologique[6] qui préconise la réutilisation de données préexistantes, la HAS recommande d'utiliser les sources de données existantes pour collecter les données des patients. Afin de faciliter l'identification des sources susceptibles d'être mobilisées par les laboratoires, la HAS les répertorie dans le cadre d'un appel à recensement (la liste des sources de données retenues par la HAS, ainsi que les modalités de cet appel à recensement, peuvent être consultés ici). Les laboratoires sont invités à anticiper le plus possible les échanges avec les porteurs de bases de données susceptibles d'être utilisées pour le recueil des données dans le cadre de l'accès précoce.

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).

Le référentiel CNIL « accès précoce » RS-003[7] encadre le traitement de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre d'un accès précoce. Ce référentiel s'adresse à tous les laboratoires pharmaceutiques exploitant un médicament qui a obtenu une autorisation d'accès précoce. Les responsables de traitement qui réalisent auprès de la CNIL une déclaration de conformité au référentiel sont autorisés à mettre en œuvre un traitement de données à caractère personnel à des fins de mise à disposition d'un médicament sous autorisation d'accès précoce et de suivi des patients s'il est strictement conforme au référentiel. Tout traitement de données à caractère personnel à des fins de mise à disposition d'un médicament sous autorisation d'accès précoce et de suivi des patients qui ne respecte pas l'ensemble des exigences définies par le présent référentiel doit faire l'objet d'une demande d'autorisation spécifique, conformément aux dispositions du III de l'article 66 de la loi " informatique et libertés "[8]. Pour plus d'informations, se reporter au référentiel « accès précoce » RS-003.

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 ainsi que 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.

.

Pour les accès précoces pré-AMM pour lesquels un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) (et/ou un CEIP-A) est désigné pour assurer au niveau national le suivi des données de vigilance de ces accès précoces, 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

[6] Guide méthodologique « Etudes en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux ». Haute Autorité de Santé. 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments__dm.pdf

[7] Référentiel CNIL « accès précoce » RS-003 ; consultable en ligne sur le site de la CNIL

[8] Loi n° 78-17 du 6 janvier 19789 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

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 à caractère personnel 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 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 le laboratoire 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'AAP pré-AMM, le protocole est élaboré en lien avec l'ANSM. Il est à noter que la collecte pourra être allégée pour les AAP pré-AMM après avis favorable du CHMP et les AAP post-AMM, par rapport à celle mise en place au titre du « pré-AMM » après avis favorable de l'ANSM (cf. doctrine).

Lorsque l'autorisation d'accès précoce pré-AMM est octroyée implicitement[9] en application du A du V de l'article R. 5121-69 du CSP, le projet de protocole établi par l'ANSM est réputé applicable.

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 au référentiel « accès précoce » RS-003[7] auprès de la CNIL, en accord avec les exigences règlementaires 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 à caractère personnel. Les laboratoires sont invités à faciliter par tout moyen la transmission de ce document aux patients (notamment en mettant à disposition des pres-

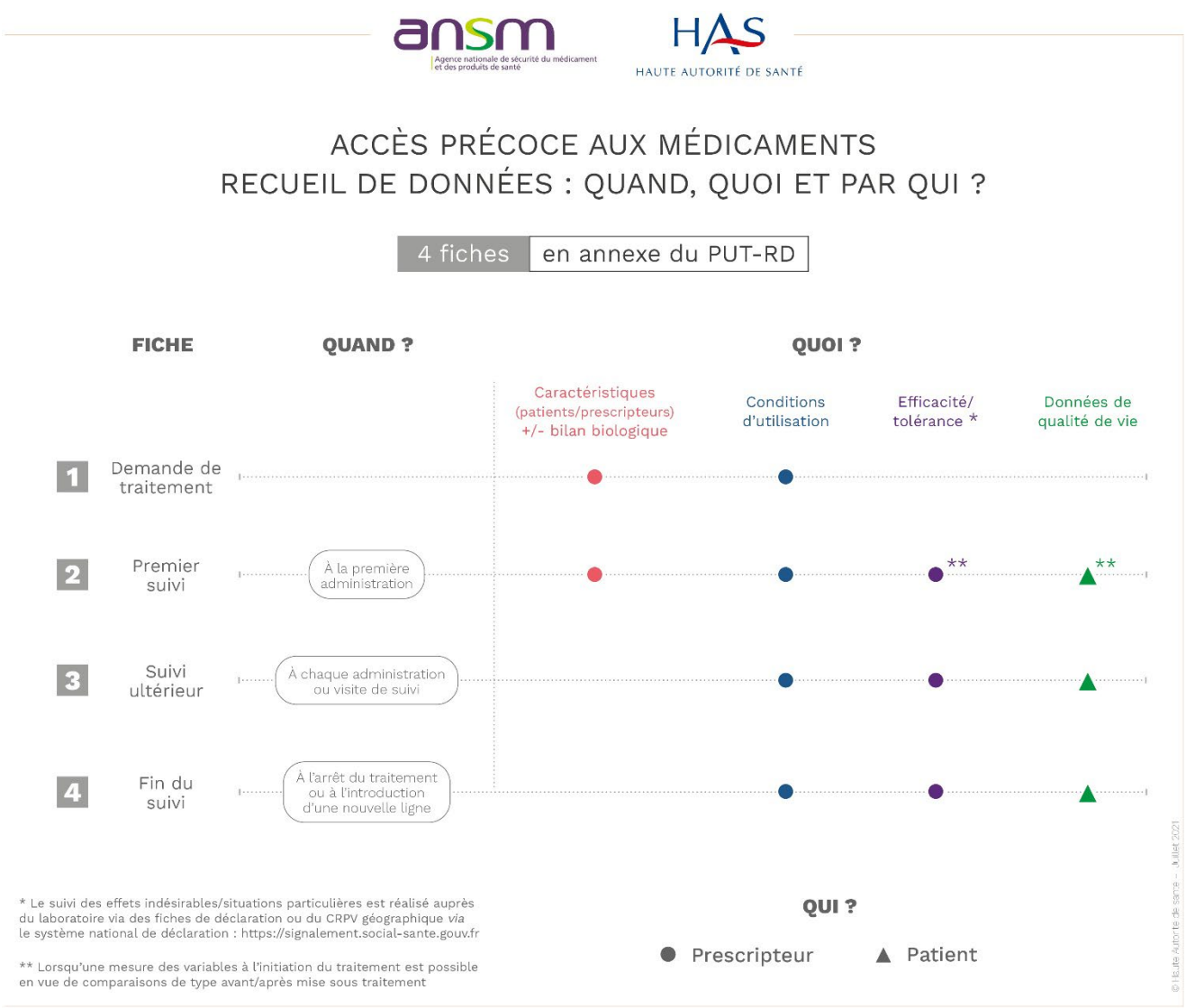
[9] Du fait du silence gardé par la HAS au-delà du délai d'instruction dès lors que l'avis de l'ANSM atteste dans ce même délai de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée ou qu'un avis favorable du CHMP a été rendu (cf. 7.3.2 Décision du Collège de la HAS).

cripteurs des exemplaires en nombre suffisant). Les données seront collectées via **des 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 d'accès au traitement ;
– la fiche d'instauration de traitement, 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) ;
– la fiche d'arrêt de traitement, à remplir à l'arrêt du traitement ou à l'introduction d'une nouvelle ligne thérapeutique ;
– le formulaire de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de situations particulières le cas échéant (AAP pré-AMM de novo sans avis favorable du CHMP) ;
– le questionnaire de qualité de vie, le cas échéant.

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

Le nombre de fiches de collecte de données peut être adapté et/ou réduit en particulier pour les accès précoces post-AMM ou les accès précoces pré-AMM avec avis favorable du CHMP, où seule la fiche d'accès au traitement reste généralement indispensable.



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 (se reporter également à la version en vigueur du modèle de PUT-RD sur le site internet de la HAS).

5.4.1. Caractéristiques des patients et prescripteurs

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

– aux patients : sexe, mois et année de naissance[10], premières lettres du prénom et du nom. Dans un contexte pédiatrique, le poids et la taille exacts (décimales) peuvent aussi être mentionnés, ainsi qu'en dehors du contexte pédiatrique en cas de posologie indiquant une dose adaptée au poids ou à la surface corporelle. Il n'est pas nécessaire de prévoir leur collecte dans toute autre situation, sauf justification ;
– aux prescripteurs : spécialité, zone géographique (via le numéro FINESS géographique) ;
– à la maladie, aux comorbidités (si celles-ci impactent l'éligibilité à l'accès précoce) et aux traitements antérieurs reçus (si ceux-ci impactent l'éligibilité à l'accès précoce) ;

[10] la date de naissance complète peut être collectée si nécessaire dans un contexte pédiatrique (JJ/MM/AAAA)

– aux bilans biologiques d'intérêts, lorsqu'un bilan biologique est pertinent pour l'éligibilité à l'accès précoce 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 fiche d'instauration du traitement.

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 sans avis favorable du CHMP

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 critère de jugement rapporté par le patient (« *Patient-Reported Outcome* » - *PRO*) mesuré par auto-**questionnaire (« *Patient-Reported Outcome Measure* » – PROM**) collectant des données permettant d'évaluer la qualité de vie et/ou tout autre critère centré sur les patients (handicap, fonctionnement, symptômes...) ; Les données de **tolérance** (nature, gravité, durée des effets indésirables) devront être déclarées selon la procédure de pharmacovigilance (voir 5.4.5).

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 proposées ainsi que le rythme de collecte (calendrier des visites).

Il est fortement recommandé, le cas échéant, de prendre avis auprès des associations de patients, des sociétés savantes, et le cas échéant des filières maladies rares, 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.

Cas des accès précoce en oncologie : les variables d'efficacité suivantes sont attendues : temps jusqu'à arrêt du traitement, mortalité et qualité de vie (cf. paragraphe PRO ci-après). Le temps jusqu'à arrêt du traitement et le statut vital devront être collectés via la fiche d'arrêt du traitement. D'autres variables peuvent être considérées dans certaines situations de cancer, notamment des cancers à un stade précoce.

Recommandations pour le choix du critère rapporté par le patient (PRO)

- Privilégier l'évaluation de la qualité de vie via l'utilisation d'un PROM spécifique de la maladie dès lors que le questionnaire est pertinent en pratique courante. La validité, fiabilité, et interprétabilité du PROM dans la maladie investiguée devront être justifiées par une revue de la littérature. La réutilisation de l'auto-questionnaire de l'essai clinique pivot est encouragée si pertinent et faisable en pratique courante de soins. En oncologie, les questionnaires FACT-G[11] et EORTC QLQ-30[12], fréquemment utilisés[13] et validés en langue française, peuvent être considérés dans le cadre de ces PUT-RD. L'auto-questionnaire DLQI[14] peut par exemple être considéré en dermatologie.
- Le cas échéant (par exemple en l'absence de PROM spécifique de la maladie), envisager une évaluation de la qualité de vie via l'utilisation d'un questionnaire générique (par exemple les questionnaires SF-36 ou SF-12). L'utilisation de l'EQ-5D, outil permettant de décrire un état de santé, ne doit pas être considérée pour une approche clinique de l'évaluation de la qualité de vie dans le cadre des accès précoces.
- L'utilisation de questions de type « *Patient Global Impression of Change* » (PGIC) et « *Patient Global Impression of Severity* » (PGIS) peut être envisagée pour mesurer un ou des PROs pertinents en l'absence de questionnaire spécifique de la qualité de vie de la maladie, et si l'utilisation d'un questionnaire générique ne semble pas adéquate, par exemple par manque de validité de face ou de contenu. L'Annexe 3 de ce document propose des recommandions pratiques pour la construction de ce type de questions.
- Dans le cas particulier de la qualité de vie en pédiatrie, l'utilisation du questionnaire générique PedsQL[15] peut être considérée, en l'absence de questionnaire spécifique de la maladie développé pour une utilisation chez l'enfant.

5.4.4. Données d'efficacité et de tolérance dans le cadre d'un accès précoce post-AMM ou accès précoce pré-AMM avec avis favorable du CHMP

Dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce post-AMM ou dans le cas d'un accès précoce pré-AMM avec avis favorable du CHMP, le PUT-RD sera constitué, pour le périmètre de l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce :

[11] Functional Assessment of Cancer Therapy - General

[12] European Organisation For Research And Treatment Of Cancer - EORTC

[13] T. Luckett 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

[14] Dermatology Life Quality Index

[15] Pediatric Quality of Life Inventory

– 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 5.4.5) ;
– lorsque l'autorisation d'accès précoce est octroyée après l'obtention de l'AMM ou après avis favorable du CHMP, 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 (cf. modèle de PUT-RD disponible sur le site de la HAS, qui indique de conserver uniquement la fiche d'accès au traitement).

5.4.5. Pharmacovigilance

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

La déclaration se fait via le formulaire de déclaration présent au sein 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, déclarés auprès des CRPV, peuvent être extraits d'Eudravigilance, grâce à un accès L2B détenu par la maison-mère du titulaire de l'AMM ou de l'accès dérogatoire (cf. https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacovigilance-acces-precoce-et-acces-compassionnel-questions-reponses). Dans la situation où l'établissement exploitant est une entité distincte du titulaire de l'AMM/de l'accès dérogatoire, les échanges de données entre les deux entités doivent être décrites dans le « safety agreement ». Pour un produit disposant d'une AMM, afin de distinguer les cas issus de l'AMM des cas issus de l'AP, il est recommandé de rechercher dans le champ E2B obligatoire « *Senders comment* » la mention en français. Le patient est inclus dans une AAP. Pour les médicaments n'ayant aucune AMM dans l'Espace économique européen, les données dans le cadre des accès dérogatoires (cas de pharmacovigilance incluant les narratifs) peuvent être récupérées auprès de l'ANSM : pôle gestion du signal de la direction de la surveillance (anpv@ansm.sante.fr). Il conviendra de préciser la DCI dans les demandes.

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.

De manière générale, pour les différentes caractéristiques recueillies (par exemple caractéristiques des patients, critères d'efficacité…), les taux de données manquantes respectifs devront être estimés avec comme dénominateur le nombre de patients exposés (c'est-à-dire tous les patients avec une fiche d'instauration de traitement complétée ou date d'instauration ou de première administration renseignée dans la première fiche de suivi). Le modèle de rapport de synthèse explicite les consignes de report de taux 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 dossier type déposé sur SÉSAME. Ce document étant régulièrement mis à jour, il convient de le consulter sur la page dédiée sur le site de la HAS avant toute constitution de dossier afin de renseigner la dernière version.

Le laboratoire adresse le rapport de synthèse et un projet de résumé du rapport de synthèse à la HAS, au ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale (quel que soit le type d'accès précoce) et à l'ANSM pour les rapports de synthèse incluant une période d'accès précoce pré-AMM, via SÉSAME, et au CRPV en charge du suivi, le cas échéant, selon le calendrier déterminé dans le PUT-RD. Des modèles de rapports et résumés sont disponibles sur le site internet de la HAS et de l'ANSM (pour les rapports de synthèse pré-AMM). Le rapport de synthèse peut être rédigé en français ou en anglais

mais le projet de résumé du rapport de synthèse doit impérativement être rédigé en français. Les résumés du rapport de synthèse sont publiés par la HAS (quel que soit le type d'accès précoce) et par l'ANSM pour les rapports de synthèse d'accès précoce pré-AMM. 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 ;
– les taux 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 pour les médicaments avec AMM) ;
– les données recueillies à l'aide de l'auto-questionnaire patient (notamment données de qualité de vie) ;
– 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.**

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 demande relative à une autorisation d'accès précoce (AAP) 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'AAP doit obligatoirement comporter les informations du dossier type et listées à l'article R. 5121-68 du CSP.

Au plus tard dans un délai de 10 jours ouvrés 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 sans avis favorable du CHMP), vérifie la complétude du dossier.

À l'issue de cette vérification :

- ➔ **lorsque le dossier est complet**, **la HAS délivre un accusé de réception de dossier complet, qui constitue le point de départ du délai règlementaire d'instruction visé à l'**article R. 5121-69 du CSP. 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, en lien avec l'ANSM et le MSS le cas échéant, et dans l'affirmative, délivre un accusé de réception de dossier complet. A noter que les réponses doivent être envoyées sur un document WORD ou PDF inséré dans SÉSAME (pas de réponse longue en commentaire directement dans SÉSAME). 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 le laboratoire 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 dans SÉSAME, y compris les données économiques et les pièces jointes demandées**.

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 le cas échéant par l'ANSM.

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

La HAS peut 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'usagers sont informées sur le site de la HAS qu'une demande d'AAP 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 peut inviter toute association de patients et d'usagers 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'usagers du système de santé ou autres parties prenantes sur le projet de PUT conformément au 3ème paragraphe 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

- **Informations complémentaires**

En cours d'instruction d'une demande, sauf cas particulier de l'avis CHMP décrit ci-dessous, 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 modifier l'évaluation de la demande d'AAP.

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.

- **Avis du CHMP**

Le laboratoire doit déposer sans délai sur SÉSAME dans le dossier en vigueur l'avis favorable du CHMP obtenu en cours d'instruction d'une demande d'AAP pré-AMM, conformément au IV bis de l'article R. 5121-68 du CSP. La HAS suspend le délai d'instruction pour une durée ne pouvant excéder 45 jours, afin que le laboratoire dépose les informations complémentaires mentionnées à cet article comprenant notamment les projets de RCP, notice et étiquetage vérifiés par l'ANSM dans le cadre de la demande d'AMM, ainsi que le projet de PUT-RD tel que défini au b) du C du I de l'article R. 5121-70 mis à jour notamment au regard de cet avis favorable.

Conformément au IV de l'article R. 5121-68 du CSP, le laboratoire doit transmettre sans délai sur SÉSAME toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance de nature à influencer l'évaluation de la demande d'autorisation d'accès précoce, notamment un avis défavorable du CHMP.

Sollicitation du laboratoire par la HAS durant l'instruction

En cours d'instruction, conformément à l'article R. 5121-69-1 du CSP, 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 (s'entend de manière globale quel que soit le nombre de suspensions). Dans ce cas, le délai d'instruction est suspendu jusqu'à réception de la totalité de ces données.

En l'absence de réponse du laboratoire à l'issue de ce délai, sa demande est réputée abandonnée. Il est alors informé de l'abandon de sa demande via SÉSAME. Ce délai de suspension pour données complémentaires est indépendant de celui prévu pour les documents requis dans le cadre d'un avis favorable du CHMP en cours d'instruction précisé ci-dessus.

En cours d'instruction, la HAS peut également poser des questions au laboratoire qui ne suspendent pas le délai d'instruction. Dans cette hypothèse, le caractère non suspensif de la demande est indiqué dans le message de notification adressé au laboratoire.

6.2. Avis conforme de l'ANSM

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

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

En cas d'avis défavorable du CHMP, l'ANSM se prononce sur la présomption de l'efficacité et la sécurité du médicament évalué (article L.5121-12).

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 le cas échéant. Conformément à l'article R 161-78-1 du CSS, seul le Collège de la HAS se prononce en cas de demande de retrait de l'AAP à l'initiative de l'entreprise.

Aucune phase contradictoire avec le laboratoire n'est prévue dans la règlementation.

Avant de rendre son avis, la Commission peut décider d'auditionner des patients, des parties prenantes et/ou le laboratoire 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.

6.3.1.1. 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. 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, après avis conforme de la CT (article R. 161-78-1 du CSS).

Aucune phase contradictoire avec le laboratoire n'est prévue non plus à ce stade.

6.3.1.2. Contenu des décisions

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

– l'avis de la CT ;
– l'avis de l'ANSM auquel seront annexés en cas d'avis favorable le RCP, l'étiquetage, la notice ;
– ou l'avis favorable du CHMP auquel seront annexés le RCP, l'étiquetage, la notice déposés par le laboratoire sur SÉSAME et vérifiés au préalable par l'ANSM dans le cadre de l'AMM ;
– le PUT-RD en cas de décision favorable.

La décision mentionne la durée de l'autorisation d'accès précoce qui ne peut excéder 12 mois.

6.3.1.3. Délai d'instruction

La décision de la HAS doit intervenir dans les 90 jours (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 de 30 jours. 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 HAS, **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 ou qu'un avis favorable du CHMP a été rendu. 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 l'avis de l'ANSM ou celui du CHMP est requis, et si le délai restant à la HAS pour communiquer au demandeur sa décision est inférieur à 30 jours, celui-ci peut être prorogé, pour une durée maximale de 30 jours à compter de la réception de l'avis de l'ANSM ou des informations complémentaires requises suite à l'avis favorable du CHMP (articles R 5121-68 et R 5121-69 du CSP) ; le laboratoire est informé de cette prorogation ;
– lorsque le silence de la HAS vaut décision d'acceptation, le projet de PUT-RD mentionné au III de l'article L. 5121-12 et validé par l'ANSM le cas échéant, est réputé applicable ;
– pour les premières demandes et les demandes de renouvellement d'AAP post-AMM, le silence gardé par la HAS vaut décision d'acceptation ;
– **pour les demandes de modification** de l'autorisation préalable pré ou post-AMM, **le silence** gardé par la HAS vaut rejet, sauf pour les demandes relatives aux dosages supplémentaires (3° du II R. 5121-72) ;
– pour les AP pré-AMM, les demandes de modification des annexes (à l'exclusion de l'indication) sont du seul ressort de l'ANSM, **le silence** gardé par l'ANSM vaut rejet (I bis R. 5121-72),
– **pour les demandes de retrait** par le laboratoire d'une autorisation pré ou post-AMM en vigueur, la HAS retire l'autorisation qu'elle a délivrée dans un délai de 30 jours. En cas de silence de la HAS 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.

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, l'avis de l'ANSM ou l'avis favorable du CHMP le cas échéant, ainsi que les résumés des rapports de synthèse sont rendus publics sur son site internet[16]. Seuls les résumés de rapport de synthèse déposés au moment de la demande de renouvellement ainsi que les résumés finaux dans le cadre de la fin d'une AAP seront publiés.

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

Pour les demandes d'AAP pré-AMM sans avis favorable du CHMP, l'ANSM met en ligne sur son site internet les documents suivants :

– la décision de la HAS, l'avis de l'ANSM, le RCP, la notice, en cas d'octroi de l'accès précoce. 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 applicables en cas d'octroi de l'accès précoce ;
– les résumés des rapports de synthèse des médicaments au décours du renouvellement d'AAP et impliquant un CRPV ;
– les décisions motivées de suspension d'une AAP 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 AAP 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.

6.4.5. Projet de communication

En cas de demande de validation par le laboratoire d'un projet de communication aux professionnels pour le lancement d'un accès précoce, le laboratoire dépose ce projet dans le dossier SÉSAME uniquement lorsqu'il a reçu la décision d'AAP. La HAS, et l'ANSM le cas échéant en cas d'AP pré-AMM, relisent ce projet. La HAS transmet ensuite les remarques éventuelles au laboratoire via SÉSAME au plus tard 1 mois après la demande de l'industriel (silence vaut acceptation).

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 du dossier ou de nouvelles données, les laboratoires indiquent les informations qu'ils estiment devoir être occultées au motif qu'elles sont couvertes par le secret des affaires, en indiquant

[16] Une page internet sur le site de la HAS répertorie les protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données en cours et terminés : Haute Autorité de Santé - Liste des protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données en cours et terminés (has-sante.fr)

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 la demande, et conformément à l'article R. 5121-73 du CSP, la HAS publie sur son site internet l'information du dépôt de la 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 le 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 maximal 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
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSS	Code de la sécurité sociale
CSP	Code de la santé publique
CT	Commission de la Transparence
DCI	Dénomination commune internationale
EMA	European medicines agency
HAS	Haute Autorité de santé
MSS	Ministère de la santé et de la sécurité sociale
PGI-C	*Patient Global Impression of Change*
PGI-S	*Patient Global Impression of Severity*
PROMs	*Patient-Reported Outcomes Measures*
PUT-RD	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RMS	*Reference Member State*

Table des annexes

Annexe 1. Modèle type d'engagements de l'industriel 48

Annexe 2. Exemples 49

Annexe 3. Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs) Recommandations pratiques pour la formulation des questions de type « Patient Global Impression of Severity » (PGI-S) et « Patient Global Impression of Change » (PGI-C) 50

Annexe 1. Modèle type d'engagements du laboratoire

A adapter aux différentes situations et supprimer les mentions non applicables.

Je soussigné(e), M. ou Mme ……

Représentant du [NOM du laboratoire], titulaire des droits d'exploitation pour le médicament [NOM du médicament], ou mandaté par [NOM du laboratoire], ayant déposé une demande d'autorisation d'accès précoce en date du [DATE] pour le médicament [NOM du médicament] dans l'indication / les indications [INDICATION(S)],

m'engage à :

- [le cas échéant] **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 code de la santé publique), *[en cas de demande d'AMM déjà déposée, fournir le courrier adressé par l'EMA]*

- [le cas échéant] déposer une demande d'inscription dans l'indication considérée, sur l'une des listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du présent code et/ou au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans le mois suivant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché *[sans objet si la demande d'inscription a déjà été déposée],*

- **mettre à disposition le médicament dans les 2 mois suivant l'octroi de l'autorisation d'accès précoce initiale** (article R.5121-68.-II.12° du code de la santé publique),

- financer et assurer le recueil de données dans les conditions mentionnées au IV de l'article L. 5121-12 (article R.5121-68.-II.13° du code de la santé publique),

- assurer un approvisionnement approprié et continu du marché national, de manière à couvrir les besoins des patients en France (décret n°2026-448 du 3 juin 2026 modifiant l'article R. 5121-68 du CSP)

- déclarer annuellement aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale les informations prévues à l'article R.163-32 du code de la sécurité sociale (article R.5121-68.-II.19° du code de la santé publique).

Fait à

le

Signature

précédée du nom et de la mention « représentant [NOM du laboratoire assurant l'exploitation du médicament faisant l'objet de l'autorisation d'accès précoce] »

Annexe 2. Exemples

SCÉNARIOS \ DÉPÔT	Dépôt d'un dossier **« Demande d'AAP »**	Dépôt d'un formulaire Sésame **« Continuité suite obtention AMM »**	Dépôt d'un dossier **« Renouvellement »**	Dépôt d'un dossier **« Nouvelles données »**	Informations à déposer dans le dossier le plus récent
AP pré-AMM en cours et obtention d'une AMM dans un périmètre plus large	☑ Si souhait de l'industriel, nouvelle demande d'AAP post-AMM dans le périmètre de l'AMM non couvert par l'AAP pré-AMM	☑ Périmètre de l'AAP pré-AMM couvert par l'AMM			
Avis CHMP disponible en cours d'instruction d'une AAP pré-AMM					☑ À déposer sans délai dans le dossier en cours d'instruction (+ annexes vérifiées par l'ANSM)
Avis CHMP disponible après l'octroi d'une AAP pré-AMM		*La demande de continuité sera à déposer une fois l'AMM obtenue*			☑
Demande de renouvellement d'une AAP pré-AMM et obtention d'une AMM dans une indication superposable		☑ Périmètre de l'AAP pré-AMM	☑ Périmètre de l'AAP pré-AMM		
Mise à disposition de nouvelles données cliniques			☑ Disponibles lors du renouvellement	☑ En dehors de toute instruction en cours	
– Inscription du médicament au Journal officiel – Mise à disposition du rapport et du résumé de synthèse finaux (fin de l'AAP) – Modification administrative du PUT-RD – Changement exploitant ou nom de spécialité					☑

Annexe 3. **Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs)** Recommandations pratiques pour la formulation des questions de type « Patient Global Impression of Severity » (PGI-S) et « Patient Global Impression of Change » (PGI-C)

Les questions de type « Patient Global Impression of Severity » (PGI-S) et « Patient-Global Impression of Change » (PGI-C), toutes deux des « Patient-Reported Outcomes Measures » (PROMs), permettent une mesure globale, respectivement, du niveau d'un critère de jugement centré sur les patient·e·s (qualité de vie, niveau de douleur ou de tout autre symptôme, niveau de fonctionnement…) à un instant donné, et de son changement ressenti par rapport à un temps de référence. Elles ont été initialement publiées par le « National Institute of Mental Health » (États-Unis d'Amérique) en 1976 et sont largement utilisées depuis.

PGI-S et PGI-C ne doivent pas se substituer à la mesure d'un critère de jugement par un PROM multi-item valide et fiable - si celui-ci existe - , car de par leur construction en une unique question par critère de jugement, elles sont de plus faible validité de contenu (elles ne couvrent pas explicitement toutes les facettes du critère) et moins fiables (elles sont plus sujettes à de l'erreur de mesure aléatoire). En l'absence de PROM multi-item, ces deux questions constituent une alternative raisonnable pour documenter l'efficacité du traitement selon la perspective des patient·e·s dans le cadre d'un PUT-RD.

Une formulation la plus appropriée possible est critique afin d'optimiser la validité et fiabilité de ces deux questions. Aussi, quelques recommandations pour appuyer leur formulation sont proposées.

- **Recommandation numéro 1 :** identifier précisément le ou les critères de jugement à mesurer.

De la même manière qu'un PROM multi-item peut servir à la mesure de différents types de critères de jugement (qualité de vie, sévérité de la maladie, niveau de symptomatologie, niveau de fonctionnement…), les questions PGI-S et PGI-C peuvent aussi servir à la mesure de différents critères. Ces critères doivent dont être identifiés précisément. Chaque critère doit être mesuré par ses propres PGI-S/PGI-C. Dans le verbatim des questions, la formulation du critère de jugement doit être suffisamment spécifique mais aussi simple à comprendre (exemple : « votre qualité de vie », « vos douleurs »).

Si plusieurs critères de jugement peuvent être mesurés, une question évaluant la qualité de vie doit être systématiquement prévue.

- **Recommandation numéro 2 :** introduire le principe général des questions PGI-S et PGI-C par un court texte d'amorçage.

- **Recommandation numéro 3 :** expliciter sans ambiguïté la/les périodes ou temps de référence auxquels se rapporte la mesure.

Pour les questions de type PGI-S, demander aux patient·e·s de se prononcer sur une période longue est souvent déraisonnable (par exemple demander une évaluation globale de la sévérité de la maladie sur plusieurs mois). Une période comme la dernière semaine, les 15 derniers jours, ou le dernier mois (à adapter en fonction du type de pathologie) est plutôt à considérer.

Pour les questions de type PGI-C, l'identification du temps de référence auquel doit se comparer les patient·e·s doit être explicite et facilement identifiable (par exemple : « depuis le début de votre traitement par … »). Ces questions pouvant être posées à plusieurs temps de mesure (par exemple à 3

mois, puis à 6 mois après le début du traitement), se référer systématiquement à un instant se formulant de la même façon est recommandé, afin que le questionnaire soit identique pour tous les temps de mesure. L'option préférable est de se référer systématiquement à la dernière visite ou la dernière consultation. Cependant, ce moment doit être identifiable sans ambiguïté quel que soit le temps de mesure. Une alternative est de se référer à chaque fois au début de l'initiation du traitement. Cette option spécifie un instant identifiable facilement, mais peut rendre complexe l'interprétation des résultats (par exemple si un·e patient·e a répondu que sa qualité de vie s'est un peu améliorée à 3 mois par rapport au début du traitement, puis a légèrement diminuée à 6 mois, savoir si cela traduit une dégradation entre 3 et 6 mois ou une réévaluation de l'ensemble des 6 mois peut être difficile). Si possible, une période de rappel trop longue (par exemple plus d'un an) doit être évitée, car dans ce cas la mesure s'expose à un fort risque de biais de rappel.

- **Recommandation numéro 4 :** trouver le meilleur compromis entre formulation spécifique et facilité de compréhension.

Si préciser de la façon la plus spécifique possible le critère de jugement investigué et le temps de référence est nécessaire, la formulation globale de la question doit être courte et facile à comprendre. Le jargon médical et l'introduction de négations sont à éviter et le langage courant à privilégier. Autant que faire se peut, la lecture combinée de l'introduction de la question puis d'une modalité de réponse doivent former une phrase syntaxiquement et sémantiquement cohérente.

- **Recommandation numéro 5 :** le format des modalités de réponse est le plus souvent une échelle de Likert en 5 ou 7 modalités ordonnées.

Toutefois, concernant le format de réponse d'une PGI-S, pour certains critères, comme la douleur, l'utilisation d'une échelle de mesure numérique (de 0 à 10) peut se justifier car ces échelles sont utilisées en pratique clinique. Une mesure du niveau de qualité de vie via l'utilisation d'une échelle visuelle analogique peut aussi s'envisager, ce format de réponse étant utilisé dans certains contextes de recherche clinique.

Les PGI-C doivent être systématiquement de la forme échelle de Likert. Le format le plus courant est de 5 modalités de réponse, mais 7 modalités est aussi un format utilisé.

- **Recommandation numéro 6** : pour un même critère de jugement, poser à la suite la PGI-S puis la PGI-C.

Poser la PGI-S en premier permet aux patient·e·s une élicitation de leur niveau sur le critère de jugement au temps de mesure actuel. Cette élicitation facilitera la comparaison à un temps de référence pour le même critère si la PGI-C correspondante est posée de suite.

- **Recommandation numéro 7** : commencer par mesurer les critères les plus spécifiques pour finir par les plus généraux.

Par exemple, la qualité de vie étant un concept qui englobe de nombreuses manifestations, terminer par la mesure de celle-ci est préférable, car les réponses aux questions précédentes peuvent aider les patient·e·s à pondérer différents aspects spécifiques afin de se prononcer sur le niveau de ce concept plus global.

Un exemple possible de formulation :

Les questions suivantes concernent votre ressenti sur 1/ vos symptômes digestifs, 2/ la sévérité de votre maladie en général, 3/ votre qualité de vie. Pour chacun de ces 3 domaines, 2 questions vous seront posées : la première sur la sévérité la semaine passée, la seconde sur l'évolution depuis le début de votre traitement par …. Pour chaque question, cochez une seule réponse.

1/ Vos symptômes digestifs (mal de ventre, diarrhée…)

Cette dernière semaine, vos symptômes digestifs étaient

- ☐ Légers
- ☐ Modérés
- ☐ Sévères
- ☐ Très sévères
- ☐ Je n'ai pas eu de symptômes

Depuis le début de votre traitement par …, vos symptômes digestifs sont

- ☐ Beaucoup moins sévères
- ☐ Un peu moins sévères
- ☐ Restés les mêmes
- ☐ Un peu plus sévères
- ☐ Beaucoup plus sévères

2/ La sévérité de votre maladie

Cette dernière semaine, vous vous êtes senti

- ☐ Légèrement malade
- ☐ Modérément malade
- ☐ Fortement malade
- ☐ Très malade
- ☐ Je ne me sentais pas malade

Depuis le début de votre traitement par …, vous vous trouvez

- ☐ Moins malade
- ☐ Un peu moins malade
- ☐ Tout aussi malade
- ☐ Un peu plus malade
- ☐ Plus malade

3/ Votre qualité de vie (état physique, état mental, douleurs, qualité des relations avec votre entourage, capacité à faire ce que vous souhaitez dans la vie…)

Cette dernière semaine, votre qualité de vie était

- ☐ Très mauvaise
- ☐ Mauvaise
- ☐ Moyenne
- ☐ Bonne
- ☐ Très bonne

Depuis le début de votre traitement par …, vous trouvez votre qualité de vie

- ☐ Bien meilleure
- ☐ Un peu meilleure
- ☐ Inchangée
- ☐ Un peu moins bonne
- ☐ Beaucoup moins bonne

©ANSM | ©HAS – – ISBN :