

Lettre d'information de LexCase PARIS · LYON · MARSEILLE

FLASH ACTUALITÉ • FLASH DÉCRETS N°2021-869 ET N°2021-870 DU 30 JUIN 2021 -ENTRÉS EN VIGUEUR AU 1^{ER} JUILLET 2021.

relatifs aux autorisations d'accès précoce (AAP) et du CSP. Ces textes, entrés en vigueur au 1er juillet 2021, ayant passé convention avec l'établissement. permettent la mise en application du nouveau régime d'accès dérogatoire, et modifient également la partie [Fiches détaillées pour chacune des procédures et zoom réglementaire du CSS relative à la prise en charge des sur les dispositions transitoires aux pages suivantes] médicaments concernés.

Ils sont complétés par quatre arrêtés du 1er juillet 2021, Pour l'AAP, le décret n°2021-869 précise que la prise en publiés au JORF le 2 juillet 2021 :

- un premier relatif aux seuils graduels d'AAC impliquant des majorations de remises;
- un second relatif à la fraction du chiffre d'affaires annuel réalisé pour une spécialité faisant l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle prise en compte pour le calcul des remises;
- un troisième détaillant les remises applicables aux spécialités faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L.162-16-5-1 du CSS (ie accès précoce);
- un quatrième détaillant les remises applicables aux spécialités faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de L162-16-5-2 CSS (ie accès compassionnel).

À retenir : ces deux derniers arrêtés fixent des barèmes progressifs par tranche de chiffre d'affaires, et les taux de remise applicables.

LES NOUVELLES PROCÉDURES

Le décret n°2021-869 détaille la procédure applicable aux AAP et AAC, et apporte des précisions sur la Cet arsenal juridique a été complété par une doctrine demande d'autorisation et les étapes de la procédure.

délais ont été encadrés afin d'accélérer le traitement PUT. des demandes. Ainsi, la décision d'AAP doit être rendue dossier complet, et le produit doit être mis à disposition l'autorisation.

À noter en marge des textes adoptés, la mise en place par les autorités d'une étape de pré dépôt, pouvant se L'équipe Industries de santé tenir entre l'industriel et la HAS et l'ANSM, selon le calendrier des rendez-vous publié sur le site Internet de la HAS. Son objectif est de faciliter la réunion des pièces Victoire Storksen - vstorksen@lexcase.com et documents en vue du dépôt de la demande.

Deux décrets n°2021-869 et n°2021-870 du 30 juin 2021 Cette étape est donc facultative mais très recommandée.

compassionnel (AAC) de certains médicaments, ont été Pour l'AAC, la demande est formée par le médecin publiés au JORF le 1er juillet 2021. Ces décrets, pris en prescripteur. L'autorisation est accordée par le DG de application de la réforme issue de la LFSS 2021 instituant l'ANSM dans la limite d'un an, renouvelable à la les articles L.5121-12 et suivants du Code de la santé demande du titulaire de l'autorisation d'accès publique (CSP) et L.162-16-5-1 du Code de la sécurité compassionnelle. Les médicaments ainsi autorisés sont sociale (CSS), portent création des articles R.5121-68 et dispensés par la pharmacie à usage intérieur d'un suivants du CSP et des articles D.5121-69-3 et suivants établissement de santé ou, à défaut, par le pharmacien

MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE

charge peut être assortie d'une mention prévoyant que la spécialité n'est prise en charge que si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance des éléments relatifs aux circonstances et indications de la prescription. Un mécanisme de remises annuelles est également détaillé.

Pour l'AAC, l'industriel adresse aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au plus tard le 1er mai de chaque année, des données économiques, telles que des estimations de patients ciblés et susceptibles d'être traités, les prix pratiqués et volumes de vente constatés dans les autres Etats membres et aux Etats-Unis, les volumes de ventes prévisionnelles etc. Le 15 février de chaque année, le titulaire communique au CEPS le chiffre d'affaires réalisé au cours de l'année précédente. Un mécanisme de remise est également détaillé, hors le cas où le prix forfaitaire par patient a été fixé par arrêté.

Les décrets apportent par ailleurs des précisions sur le contenu du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), la publicité et l'étiquetage.

d'évaluation de la HAS relative à l'AAP, adoptée le 17 juin 2021. Celle-ci détaille notamment les critères d'éligibilité Pour l'AAP, la demande est formée par l'industriel du dispositif, parmi lesquels la notion centrale de auprès de la HAS et, le cas échéant, de l'ANSM. Les médicament innovant, ainsi que les attentes relatives au

dans un délai de 3 mois après accusé réception d'un Le 8 juillet 2021, la HAS et l'ANSM ont par ailleurs édité un guide « Accès précoce des médicaments », à destination par l'industriel dans un délai de 2 mois à compter de des industriels du médicament, pour leur permettre de comprendre les attentes des autorités pour la constitution de leur dossier.

Diane Bandon-Tourret - dbandontourret@lexcase.com Mathilde Merckx- mmerckx@lexcase.com Laure Duportail - Iduportail@lexcase.com







AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE (AAP) Comment ? À qui ? Adressée par voie dématérialisée sur la plateforme Sésame Par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire, à la HAS et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, et à l'ANSM le cas échéant Que doit contenir le dossier ? Le dossier doit contenir notamment: Nom et adresse du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire ; Demande Informations et documents relatifs au médicament concerné et à son utilisation dans Art. R.5121-68 CSP l'indication concernée (projet de RCP, titres et objectifs des RIPH etc.) Les motifs de la demande: absence de traitement approprié, ii. impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement, iii. efficacité et sécurité fortement présumées, caractère présumé innovant du médicament au regard notamment d'un éventuel iv. comparateur cliniquement pertinent. Le cas échéant, le projet d'étiquetage, la copie de l'AMM obtenue dans un autre Etat membre, une copie des décisions de refus ou retrait d'AMM le cas échéant etc. Un projet de PUT et recueil des données et une estimation de la population cible de patients susceptibles de bénéficier de la spécialité, L'engagement du titulaire de mettre le produit à disposition dans les 2 mois de l'autorisation. Des données économiques notamment les prévisions de vente sur trois ans ainsi que l'indemnité qui sera réclamée par le titulaire au titre d'une AAP ou, le cas échéant, le prix de vente aux établissements lorsque d'autres indications sont déjà concernées, ainsi que les volumes de vente dans cette hypothèse.

Instruction de la demande et autorisation Art. R.5121-68 et R.5121-69 s. CSP



- En cours d'instruction, le titulaire doit informer l'autorité sans délai de toute information complémentaire se rapportant aux éléments constitutifs du dossier.
- ➤ En cours d'évaluation, la HAS peut solliciter des informations complémentaires → 20 jours pour transmettre les informations (délai impératif, en cas de non-respect, demande d'AAP réputée abandonnée).



La décision motivée intervient sous 3 mois sauf exception (*voir dispositions transitoires) à compter de la réception d'un dossier complet. Silence vaut acceptation, sauf avis défavorable de l'ANSM.

Évaluation continue des critères d'octroi de l'autorisation Art. R.5121-71, R.5121-71-1 CSP

- La HAS et l'ANSM peuvent à tout moment demander au titulaire des droits d'exploitation du médicament de transmettre des données permettant d'apprécier que les conditions d'octroi de l'autorisation restent remplies.
- Transmission sans délai par le titulaire de toute donnée nouvelle qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques.

Modification, suspension, retrait, nonrenouvellement Art. R.5121-72 et s.

CSP

- A la demande du titulaire, la HAS peut modifier toute AAP ou le PUT et recueil des données, le cas échéant après avis conforme de l'ANSM,
- La HAS peut, de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale, modifier une AAP ou le PUT et recueil des données, lorsqu'une des conditions d'octroi n'est plus remplie, le cas échéant après avis conforme de l'ANSM,
- La HAS peut, de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale, **suspendre ou retirer une AAP**, lorsqu'une des conditions d'octroi n'est plus remplie. La suspension ne peut excéder 3 mois.
- Le titulaire peut faire une **demande de retrait de l'AAP** auprès de la HAS. En cas de silence après un délai d'un mois, la demande est réputée acceptée.

AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL (AAC) Comment ? À qui ? Adressée par voie dématérialisée sur la plateforme E-Saturne, à l'ANSM Par le pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par le pharmacien ayant passé convention avec l'établissement Demande Art. R.5121-74 CSP Oue doit contenir le dossier? Le dossier doit contenir notamment: Nom et adresse du médecin prescripteur et nom du pharmacien Informations liées au Patient Nom du médicament, indication thérapeutique pour laquelle ce médicament est prescrit et la posologie envisagée Le cas échéant les références de toute RIPH Les motifs de la demande Recueil Délai d'un Vérification Via F-Saturne mois pour fournir les des critères d'octroi Évaluation (inchangée) Dès réception d'une première demande, le DG de l'ANSM en informe sans délai le titulaire des droits d'exploitation du médicament concerné, ou son mandataire, afin qu'il transmette notamment des informations relatives à l'efficacité et la sécurité du produit, ainsi qu'un Instruction de la projet de PUT et de suivi des patients traités. demande et > Pour le traitement de maladies rares, sollicitation de centres de référence et de autorisation compétence. Art. R.5121-74-1 et s. **CSP** Si RIPH en cours, le titulaire doit s'engager, dans le mois de la demande du DG de l'ANSM, à déposer une demande d'AAP. A défaut d'engagement, demande d'AAC irrecevable. Diffusion des critères le site de l'ANSM AAC accordée pour la durée de traitement du patient, dans la limite d'1 an. Diffusion des critères d'octroi de l'autorisation sur le site internet de l'ANSM. Médicaments dispensés par la pharmacie à usage intérieur ou, à défaut, par le pharmacien ayant passé convention avec l'établissement. Publication sur le site internet de l'ANSM d'un référentiel des médicaments qui font l'objet d'une AAC, et ceux pour lesquels les autorisations ont pris fin, ont été suspendues ou

retirées.

PUT, évaluation continue du rapport bénéfices-risques Art. R.5121-74-5 et s. CSP

- Délivrance d'une AAC subordonnée à l'établissement par l'ANSM d'un PUT et de suivi des patients, précisant notamment l'indication concernée, la posologie, les conditions de prescription et de dispensation.
- Lorsque le PUT le prévoit, le titulaire des droits d'exploitation du médicament adresse au DG de l'ANSM un « rapport périodique de synthèse » comprenant notamment:
 - Une synthèse des informations recueillies
 - Une analyse du rapport bénéfices-risques
- Le DG de l'ANSM peut requérir du titulaire, à tout moment, **l'envoi de données** permettant d'apprécier que le rapport bénéfice-risque est resté favorable, et en particulier toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétence de toute pays dans lequel le médicament est disponible ainsi que les résultats de toutes les études.

Suspension, retrait et arrêt de l'AAC Art. R.5121-74-8 et s. **CSP**

- Le DG de l'ANSM peut suspendre ou retirer une AAC en cas de non-respect des conditions règlementaires, ou pour « tout autre motif de santé publique », après avoir recueilli les observations du titulaire (sauf cas d'urgence). La suspension ne peut excéder 3 mois.
- En cas d'obtention d'une AMM, le DG de l'ANSM fixe la date à laquelle cesse la délivrance des AAC. Ce délai ne peut excéder 3 mois, sauf caractère exceptionnel justifiant un délai plus
- > Dès qu'il a connaissance d'une RIPH à des fins commerciales en cours, le DG de l'ANSM demande au titulaire un engagement de déposer une AAP.

- Le délai d'instruction des demandes d'AAP déposées **entre le 1**^{er} **juillet 2021 et le 31 octobre 2021** est porté à **4 mois**.
- Pour les demandes d'ATU de cohorte en cours d'instruction par l'ANSM au 1^{er} juillet 2021, le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou son mandataire, dépose, s'il souhaite effectuer une demande d'accès précoce, un nouveau dossier de demande à compter de la date d'entrée en vigueur du décret.
- Les spécialités bénéficiant d'ATU de cohorte en cours au 1^{er} juillet 2021, peuvent faire l'objet d'une AAP dans l'indication concernée.

Plusieurs hypothèses :

#1 La date d'échéance de l'ATU intervient au plus tard le 1er octobre 2021 :

- Le titulaire de l'autorisation présente une demande d'accès précoce au plus tard le 1^{er} aout 2021.
- ✓ La HAS rend sa décision dans un délai de 2 mois sans possibilité de suspendre ce délai audelà de 10 jours au total, et sans possibilité d'allongement du délai.

#2 La date d'échéance intervient entre le 1er et le 31 octobre 2021 :

- Le titulaire de l'autorisation présente la demande d'accès précoce au plus tard 2 mois avant l'échéance.
- ✓ La HAS rend sa décision dans un délai de 2 mois sans possibilité de suspendre ce délai audelà de 10 jours au total, et sans possibilité d'allongement du délai.

#3 La date d'échéance intervient après le 31 octobre 2021 :

- Le titulaire de l'autorisation présente la demande d'accès précoce au plus tard 3 mois avant l'échéance.
- ✓ La HAS rend sa décision dans un délai de 3 mois sans possibilité de suspendre ce délai audelà de 10 jours au total, et sans possibilité d'allongement du délai.
- → Si aucune demande d'accès précoce n'est déposée dans le délai précité, l'autorisation prend fin à sa date d'échéance.
- → Si le directeur général de l'ANSM met fin de manière anticipée à l'ATU ou si la HAS oppose un refus à la demande d'AAP, les dispositions antérieures restent applicables jusqu'à la date d'échéance de l'ATU.

Pour les **spécialités bénéficiant d'une ATU de cohorte dont la date de fin a été fixée selon les anciennes dispositions**, <u>suite à la délivrance d'une AMM</u> pour tout ou partie de l'indication bénéficiant de l'ATU, par **une décision antérieure au 1**^{er} **juillet 2021** :

#1 Entre le 1^{er} **juillet 2021 et le 30 septembre 2021** : le titulaire ou l'entreprise assurant l'exploitation effectue sa demande avant le 1^{er} août 2021.

#2 Entre le 1^{er} octobre et le 31 octobre 2021 : il effectue sa demande 2 mois avant la date de fin prévue.

Dans ces 2 hypothèses : la HAS rend sa décision dans un délai de 2 mois sans possibilité de suspendre ce délai au-delà de 10 jours au total, et sans possibilité d'allongement du délai.

#3 Au-delà du 31 octobre 2021 → il effectue sa demande 3 mois avant la date de fin prévue.

<u>Dans cette hypothèse</u>: la HAS rend sa décision dans un délai de 3 mois sans possibilité de suspendre ce délai au-delà de 10 jours au total, et sans possibilité d'allongement du délai.

Si aucune demande d'accès précoce n'est déposée dans le délai précité, la prise en charge prend fin à la date de fin de l'autorisation.

- Lorsque des spécialités bénéficient d'une ATU de cohorte en cours au 1^{er} juillet 2021 et qu'une AMM a été délivrée pour tout ou partie de l'indication de l'ATU au moins 4 mois avant la date d'échéance de cette autorisation et postérieurement au 1^{er} juillet 2021, le titulaire de l'AMM doit présenter la demande d'AAP dans le mois qui suit la délivrance de son AMM.
 - La HAS rend sa décision dans un délai de 3 mois, sans possibilité de suspendre ce délai au-delà de 10 jours au total, et sans possibilité d'allongement du délai.
- Les dispositions relatives à l'AAC sont applicables aux demandes d'ATU nominatives en cours d'instruction par l'ANSM à la date du 1^{er} juillet 2021.
- Lorsque des ATU nominatives sont en cours au 1^{er} juillet 2021 :
 - Les prescripteurs qui souhaitent poursuivre le traitement à l'échéance de l'ATU nominative effectuent une demande d'AAC.
 - Pour les spécialités ayant fait l'objet d'une ATU nominative et prises en charge en application de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale dans sa rédaction antérieure à la LFSS, la prise en charge perdure selon les nouvelles modalités de la LFSS.
- Pour les spécialités bénéficiant, dans une indication donnée, de la prise en charge par l'assurance maladie au titre du cadre de prescription compassionnelle et à ce titre, dispensée en officine, le laboratoire déclare le 15 février de chaque année au CEPS le chiffre d'affaires correspondant à la spécialité et le nombre d'unités vendues pour chacune des indications concernées au titre de l'année civile précédente,
 - Si la spécialité est exclusivement dispensée en officine, la déclaration est faite hors taxe.
 - Si la spécialité est dispensée en officine et en pharmacie autorisée à délivrer des médicaments au public, la déclaration porte d'une part sur le chiffre d'affaires hors taxe facturée aux établissements de santé et d'autre part par celui généré par les officines de la spécialité.
 - → Dans les deux cas, le chiffre d'affaires hors taxe généré par les officines est considéré comme égal à une fraction du chiffre d'affaires hors taxes annuel réalisé pour cette spécialité, déterminée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, dans la limite de 10% (*arrêté relatif à la fraction du chiffre d'affaires annuel réalisé pour une spécialité faisant l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle prise en compte pour le calcul des remises).

