



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**GUIDE**

# Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS

**Version 3 examinée par la CT le 8 octobre 2025**

**Version 3 adoptée par le Collège le 13 novembre 2025**

# Sommaire

---

<b>Sommaire</b> .....	<b>2</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Contexte</b> .....	<b>4</b>
1.1. Définition .....	4
1.2. Les autorisations d'accès précoce .....	4
1.3. Processus d'évaluation .....	5
<b>2. Critères d'éligibilité</b> .....	<b>7</b>
2.1. Une maladie grave, rare ou invalidante .....	7
2.2. L'absence de traitement approprié .....	7
2.2.1. Prérequis .....	7
2.2.2. Définition et critères .....	7
2.3. L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement .....	8
2.4. Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent .....	8
2.4.1. Prérequis .....	8
2.4.2. Définition générale .....	9
2.4.3. Définition et évaluation du plan de développement .....	9
2.4.4. Cas particuliers .....	11
2.4.5. Statut réglementaire des médicaments .....	12
<b>3. Protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données (PUT-RD)</b> .....	<b>13</b>
3.1. Prise en compte des données observationnelles/en vie réelle collectées dans le cadre des accès précoces .....	13
3.2. Recommandations pour une collecte de qualité et simplifiée .....	14
3.3. Cas particulier de l'autorisation d'accès précoce post-AMM .....	15
<b>Abréviations et acronymes</b> .....	<b>16</b>

# Introduction

La Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) est chargée de l'évaluation scientifique et médicale des médicaments en vue de leur remboursement par la solidarité nationale, dans le cadre des demandes d'inscription sur les listes des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie formulées par les laboratoires auprès du ministre de la Santé.

Le champ de compétence de la HAS a été élargi avec la publication de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021<sup>1</sup> qui a procédé à une refonte totale des procédures d'autorisation d'accès précoce et dérogatoire aux médicaments en créant :

- l'accès précoce (AP) pré-AMM (ex-autorisation temporaire d'utilisation de cohorte – ATUc) et post-AMM (ex-prise en charge temporaire – PECT) ;
- l'accès compassionnel (AC) intégrant d'une part les autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex-autorisation temporaire d'utilisation nominative – ATUn) et d'autre part les cadres de prescription compassionnelle (ex-recommandation temporaire d'utilisation – RTU).

Le Collège de la HAS est désormais en charge des décisions d'autorisation d'accès précoce. Ces décisions doivent être rendues dans des délais courts et encadrés permettant un accès rapide des patients aux médicaments présumés innovants dans des indications pour lesquelles le besoin médical n'est pas couvert ou lorsqu'aucune option thérapeutique satisfaisante n'est disponible en pratique courante. Les autorisations relatives à l'accès compassionnel relèvent, quant à elles, de la compétence de l'ANSM.

La réforme maintient le rôle majeur de l'ANSM, chargée d'établir la présomption d'efficacité et de sécurité d'un médicament pour une indication ne disposant pas encore d'AMM et elle positionne la HAS comme décisionnaire des autorisations d'accès précoce et de la prise en charge des traitements par la solidarité nationale dans ce cadre dérogatoire, avant de rendre un avis aux Ministres pour la prise en charge de droit commun. Cette articulation entre les deux institutions garantit une cohérence des évaluations et décisions, dans un objectif de continuum d'accès entre les dispositifs dérogatoires et le dispositif de prise en charge de droit commun. La réforme permet ainsi de mobiliser les compétences respectives de l'ANSM (évaluation du profil bénéfice/risque) et de la HAS (inclusion d'une nouvelle option thérapeutique lorsqu'elle apporte un progrès par rapport à la stratégie thérapeutique existante).

La doctrine d'évaluation permet à la HAS de préciser à l'ensemble des acteurs ses méthodes d'évaluation élaborées en collaboration étroite avec l'ANSM, autour de principes communs : indépendance, démarche scientifique, transparence, implication des patients et recueil renforcé de données de suivi.

En adoptant une doctrine d'évaluation propre à l'accès précoce, la HAS a ainsi souhaité donner des repères utiles aux acteurs sur la manière dont elle rendra ses évaluations, car, au-delà de son obligation de transparence, elle est très attachée à donner de la visibilité sur ses principes d'évaluation et à garantir ainsi une cohérence de ses décisions. Ces principes directeurs restent évolutifs en cas de situation nouvelle ou non envisagée lors de leur élaboration. Les évolutions nécessaires seront prises en compte lors de l'actualisation périodique de la présente doctrine.

---

<sup>1</sup>Article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la Sécurité sociale pour 2021.

# 1. Contexte

## 1.1. Définition

**Cette doctrine est un outil de travail visant à donner des repères et une visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels.**

Elle explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la HAS lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical. Cette doctrine pose un cadre général applicable aux décisions d'accès précoce et a vocation à être actualisée notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

**L'explicitation des méthodes d'évaluation des demandes d'autorisation d'accès précoce répond :**

- **d'une part, à la volonté de la HAS de présenter les principes fondamentaux de ses évaluations, et tout particulièrement les similitudes et différences entre la décision d'autorisation d'accès précoce et l'évaluation par la CT en vue du remboursement par la solidarité nationale (cf. doctrine de la CT « *Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement* ») ;**
- **d'autre part, à une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des industriels.**

L'objectif poursuivi est d'assurer des décisions lisibles, reproductibles, équitables et cohérentes, sous réserve de situations nouvelles et non envisagées au moment de l'édiction de cette doctrine.

**L'évaluation est réalisée au cas par cas pour chaque produit revendiquant une autorisation d'accès précoce, en fonction du contexte propre à ce produit dans l'indication revendiquée.**

**La HAS dresse un bilan périodique des décisions qu'elle a rendues en matière d'accès précoce et, le cas échéant, actualise sa doctrine en conséquence.**

## 1.2. Les autorisations d'accès précoce

L'autorisation d'accès précoce est un mécanisme dérogatoire exceptionnel qui permet la mise à disposition et la prise en charge anticipées par rapport à la procédure de droit commun, d'une (ou plusieurs) indication(s) d'un médicament indiqué **dans une maladie grave, rare ou invalidante**, lorsque **toutes les conditions** suivantes précisées à l'article L.5121-12 du Code de la santé publique (CSP) sont réunies :

- *il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;*
- *l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;*
- *ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*

La HAS se prononce sur ces critères d'éligibilité lorsqu'un industriel sollicite une autorisation d'accès précoce dans une indication précise, disposant d'une AMM ou après avis conforme de l'ANSM sur la présomption d'efficacité et la sécurité, lorsque l'indication n'a pas encore d'AMM. Pour apporter de la visibilité, ces critères sont explicités ci-après dans le chapitre 2 de ce document.

La HAS rappelle que ce dispositif ne doit pas se substituer à un essai clinique. Les patients éligibles à un essai clinique en cours avec le médicament concerné doivent prioritairement être traités dans le cadre de l'essai.

**Le dispositif d'accès précoce s'applique à deux situations :**

■ **Accès précoce pré-AMM**

Il concerne une indication n'ayant pas encore d'AMM et pour laquelle le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer, une demande d'AMM.

La décision de la HAS est prise sur avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée.

L'autorisation d'accès précoce pré-AMM est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD) ainsi qu'à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données (cf. [chapitre 3](#) de ce document).

■ **Accès précoce post-AMM**

Il concerne une indication qui dispose d'une AMM, mais non encore prise en charge dans le cadre de droit commun, pour laquelle le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de l'AMM, une demande d'inscription sur l'une des deux listes de médicaments remboursables.

En post-AMM, l'accès précoce peut concerner :

- une indication préalablement autorisée en accès précoce « pré-AMM » au titre du premier dispositif ;
- ou une indication n'ayant jamais fait l'objet d'une prise en charge en accès précoce « pré-AMM » (1<sup>re</sup> demande d'accès précoce post-AMM).

La HAS intervient seule dans la décision d'accès précoce post-AMM, y compris lorsqu'elle fait suite à un accès précoce pré-AMM, l'AMM attestant l'efficacité et la sécurité du médicament.

Comme pour les accès précoces pré-AMM, l'autorisation d'accès précoce post-AMM est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD) et à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données. Le PUT-RD est généralement allégé par rapport à celui mis en place au titre du « pré-AMM ».

### **1.3. Processus d'évaluation**

Préalablement à la décision de la HAS, la CT rend un avis indiquant si les critères d'éligibilité visés à l'article L. 5121-12 du CSP sont remplis.

La décision d'autorisation d'accès précoce pourra s'accompagner d'une prise de risque pour le patient, laquelle pouvant être supérieure à celle généralement admise dans le cadre de l'évaluation en vue du remboursement, en particulier pour les autorisations d'accès précoce pré-AMM ou, dans une moindre mesure, en cas d'AMM conditionnelle. En effet, la maturité du dossier présenté et le niveau de preuve des données disponibles sont souvent plus limités au moment de l'autorisation.

Compte tenu des incertitudes pouvant exister lorsque l'accès précoce est octroyé à partir de données préliminaires ou des modifications pouvant survenir dans l'arsenal thérapeutique concerné, une réévaluation des critères d'éligibilité de l'autorisation d'accès précoce est réalisée *a minima* lors de chaque demande de renouvellement de l'AP, notamment dans l'attente de la mise à disposition des résultats des études cliniques confirmatoires.

Comme pour toute évaluation médicale et scientifique, la HAS se fonde sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. L'évaluation est par définition temporaire ; elle correspond à un instantané susceptible d'évoluer au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

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

## 2. Critères d'éligibilité

### 2.1. Une maladie grave, rare ou invalidante

La gravité ou le caractère invalidant d'une maladie s'apprécie au regard du contexte médical sur la base de la description des symptômes et des atteintes d'organes, du taux de mortalité, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. Le risque élevé d'évoluer vers une forme grave ou invalidante est également pris en compte.

La prévalence et l'incidence de la maladie permettent d'étayer sa rareté (notamment selon l'article 4 de la *Council Recommendation* du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares).

### 2.2. L'absence de traitement approprié

#### 2.2.1. Prérequis

L'existence d'un traitement approprié (TA) dans la stratégie thérapeutique constitue un critère de refus de l'accès précoce à un médicament.

**L'absence de TA vise à s'assurer qu'aucune option thérapeutique satisfaisante par rapport au médicament candidat à l'accès précoce n'est disponible pour le patient en pratique courante.**

Cette démarche doit être différenciée de l'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) réalisée par la CT, lors de l'évaluation du médicament en vue de son inscription sur la ou les listes de remboursement.

Compte tenu de la définition actuelle des comparateurs cliniquement pertinents (cf. doctrine de la CT « *Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement* »), la HAS considère qu'un traitement approprié est nécessairement un comparateur cliniquement pertinent, sans que la réciprocité soit vraie.

La HAS souligne qu'elle peut identifier des TA en fonction de sous-populations incluses dans l'indication dont l'efficacité et la sécurité sont présumées par l'ANSM (pré-AMM) ou dans l'indication sollicitée en accès précoce post-AMM.

#### 2.2.2. Définition et critères

**Un traitement approprié est une alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse :**

- recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation, ou utilisée en pratique courante ;
- ET accessible en pratique courante, c'est-à-dire disponible en France équitablement pour tous les patients à la date de l'évaluation de l'accès précoce ;
- ET prise en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation ;
- ET disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

## **Une alternative thérapeutique médicamenteuse a été considérée comme recommandée ou utilisée en pratique courante s'il s'agit :**

- d'un traitement autorisé, c'est-à-dire bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- ou, au cas par cas, d'un traitement utilisé hors AMM (incluant potentiellement un traitement utilisé en CPC, ou en AP pré-AMM) si les données cliniques ou les recommandations nationales ou internationales le justifient.

Les préparations hospitalières et les préparations magistrales peuvent ne pas être considérées comme des traitements appropriés, car étant elles-mêmes réalisées en l'absence de spécialités disponibles ou adaptées.

A efficacité non inférieure ou présumée équivalente, une alternative thérapeutique n'a pas été considérée comme un traitement approprié dès lors que la HAS considère que le médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce permettrait :

- de simplifier le parcours de soins ou avoir un impact organisationnel positif (ex. : parcours de soins à l'hôpital ou en ville, substitution à une préparation hospitalière) ;
- d'améliorer la tolérance ;
- d'améliorer la qualité de vie des patients ;
- d'améliorer la visée du traitement (ex. : de visée palliative à visée curative) ;
- d'apporter une nouvelle forme de dispensation répondant mieux au besoin non couvert d'une population donnée (ex. : présentation adaptée aux enfants).

### *Cas exceptionnels*

De façon exceptionnelle, notamment lorsqu'un traitement est susceptible de répondre à une urgence sanitaire ou à un risque d'échappement thérapeutique, les autres options thérapeutiques cliniquement pertinentes pourraient ne pas être considérées comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport potentiel du médicament dans ce contexte évolutif. Cette exception s'applique notamment aux anti-infectieux.

## **2.3. L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement**

L'évaluation de la possibilité de différer ce traitement sans induire un risque grave pour la santé du patient, qu'il soit immédiat ou secondaire à une évolution lente et irréversible de la maladie, repose notamment sur l'existence ou non d'un traitement approprié.

## **2.4. Le caractère présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent**

### **2.4.1. Prérequis**

L'appréciation de la présomption d'innovation se fait au regard du plan de développement du médicament vis-à-vis de son (ses) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) s'il(s) existe(nt), c'est-à-dire par rapport aux alternatives disponibles dans la stratégie de prise en charge.

Pour l'indication faisant l'objet d'une demande d'autorisation d'accès précoce, la HAS pourra être amenée à identifier des sous-populations pour lesquelles la présomption d'innovation peut être reconnue. Cette segmentation pourra être réalisée sur la base des résultats cliniques disponibles au moment de l'examen dans la population concernée et des données prévues par le plan de développement du médicament.

La qualification du caractère présumé innovant dans le cadre de l'instruction d'une demande d'accès précoce ne préjuge pas des conclusions ultérieures de la CT dans le cadre de l'évaluation en vue de l'inscription sur les listes de remboursement.

### 2.4.2. Définition générale

Dans l'attente de l'évaluation en vue de l'inscription sur les listes de remboursement :

Un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un **changement substantiel** aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau ou non), que ce soit en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté comprenant :
  - des résultats cliniques disponibles étayant la présomption d'un bénéfice pour les patients ciblés par la demande dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante,
  - la présentation des données cliniques attendues ultérieurement pour confirmer cette présomption. Toutefois, pour les demandes (initiales ou de renouvellement) fondées sur des études cliniques finalisées, notamment en post-AMM, les données cliniques considérées comme confirmatoires devront être fournies ;
- et il comble ou est susceptible de combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : formulation pédiatrique).

La HAS rappelle qu'une autorisation d'accès précoce ne doit pas se faire au détriment des inclusions dans un protocole d'étude clinique existant.

La HAS a déjà considéré qu'en l'absence de données étayant un bénéfice clinique, la nouveauté d'un mécanisme d'action n'est pas suffisante pour établir une présomption d'innovation. C'est pourquoi la HAS prend en compte la nouvelle modalité de prise en charge, qui est une notion plus large que la seule nouveauté du mécanisme d'action.

### 2.4.3. Définition et évaluation du plan de développement

#### Définition du plan de développement adapté

Le plan de développement comprend l'ensemble des données cliniques du médicament : données disponibles au moment de l'évaluation de la présomption d'innovation lors de la première demande d'accès précoce et données confirmatoires le cas échéant disponibles dans un second temps, si celles-ci ne sont pas encore disponibles au moment de l'évaluation initiale de l'AAP.

**Le plan de développement clinique est considéré comme adapté s'il prévoit :**

#### **► des données cliniques étayant la présomption d'innovation**

La présomption de progrès thérapeutique par rapport à l'existant au moment de l'évaluation de la demande d'AAP sera appréciée par la CT au regard des données disponibles. L'appréciation de la présomption d'innovation pourra se fonder :

- soit sur les résultats préliminaires d'un essai contrôlé randomisé dont les résultats définitifs ne sont pas encore disponibles,
- soit sur les données d'un essai monobras avec une comparaison à un groupe contrôle externe ou tout autre comparaison indirecte. Des données comparatives sont indispensables pour présumer de l'innovation du médicament. Elles sont donc attendues au moment du dépôt de la demande d'AAP (hormis la situation exceptionnelle de l'observation d'une réponse univoque sur un critère cliniquement pertinent, là où une évolution péjorative quasi certaine était attendue permet l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament).

Ces données devront concerner la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

A ce stade, la présomption d'innovation pourra, au cas par cas, être évaluée en prenant en compte les résultats de critères intermédiaires.

#### **► et des données cliniques probantes confirmant ou non le bénéfice clinique supplémentaire du médicament**

Ces données confirmatoires sont définies comme suit (cf. Tableau 1) :

- au moins une étude clinique dont l'objectif principal est d'établir le bénéfice clinique du médicament présumé innovant :
  - de qualité méthodologique robuste avec un schéma d'étude approprié ;
  - avec les critères P.I.C.O (*Population – Intervention – Comparator - Outcome*) suivants :
    - **Patients (P)** : dans la même population que celle revendiquée pour la demande d'AAP, ou de façon exceptionnelle dans une population à un stade plus précoce de la prise en charge (ex. : évaluation d'un anticancéreux dans la même pathologie mais dans une ligne de traitement antérieure). Dans ce dernier cas, le maintien de l'AP dans la population initiale sera reconsidéré au moment de l'examen des données confirmatoires ;
    - **Intervention (I)** : modalités de prises en charge et durée du traitement appropriées ;
    - **Comparateur / traitement dans le groupe contrôle (C)** : comparateur cliniquement pertinent (selon la stratégie thérapeutique actuelle) ou placebo en l'absence de comparateur cliniquement pertinent ;
    - **Critères de jugement (O)** : critères de jugement pertinents pour évaluer le bénéfice clinique ;
- dont les données sont obtenues dans un délai raisonnable : la HAS attend que cette étude soit au moins en phase finale de recrutement au moment de l'évaluation de la demande. L'appréciation de ce délai tiendra compte notamment :
  - du type de procédure de demande d'octroi de l'AAP (pré- ou post-AMM),
  - de l'histoire naturelle de la maladie,

- du caractère multicentrique de l'étude,
- du nombre de patients à inclure et de la dynamique des inclusions.

Le caractère raisonnable du délai présenté par l'industriel est pris en compte par la HAS pour l'appréciation du caractère adapté du plan de développement. L'état d'avancement de l'obtention des données confirmatoires est évalué *a minima* à chaque renouvellement de la demande d'AAP.

En ce qui concerne les données confirmatoires attendues, la HAS tient notamment compte des éléments d'orientation décrits ci-après (liste non-exhaustive) pour considérer qu'un plan de développement est adapté (voir Tableau 1).

Tableau 1- Synthèse des critères méthodologiques conduisant à déterminer le caractère adapté du plan de développement pour l'obtention de données confirmatoires

Critères méthodologiques	Méthodologie jugée adaptée par la HAS
<b>Objectif de l'étude</b>	Supériorité
<b>Type d'étude</b>	Étude comparative et randomisée en priorité Dans les cas où, par exception, les données probantes attendues proviendraient d'une comparaison indirecte (CI), l'industriel argumentera sur les raisons qui l'ont conduit à réaliser une CI plutôt qu'une comparaison directe. En particulier, il doit être souligné que la seule circonstance que le nombre de patients traités soit faible ne fait pas, sauf exception, obstacle à la réalisation d'une comparaison directe. L'ensemble des conditions méthodologiques décrites dans l'annexe doivent être satisfaites. (voir Annexe Méthodologie)
<b>Comparateur</b>	Comparateur cliniquement pertinent Placebo ou soins de support si justifié (maladies rares sans alternative disponible, traitement de dernière ligne)
<b>Critère de jugement principal</b>	Critère cliniquement pertinent (morbi-mortalité, qualité de vie...) Critère de substitution acceptable si « surrogacy » démontrée (voir Annexe Méthodologie) Critère de jugement composite (voir Annexe Méthodologie)

Pour les renouvellements d'AAP, l'AAP ne sera, en particulier, pas renouvelée :

- si les données confirmatoires ne permettent pas de conclure à un bénéfice thérapeutique supplémentaire du médicament dans la stratégie thérapeutique ;
- ou si les éléments portés à la connaissance de la HAS au moment de la demande de renouvellement d'AAP conduisent à reconsidérer le caractère adapté du plan de développement (cf. ci-dessus).

#### 2.4.4. Cas particuliers

Au regard de la diversité des situations cliniques rencontrées, une définition unique de présomption d'innovation n'est pas possible. Dans ce contexte, la HAS apprécie les différentes composantes de la définition en tenant compte des spécificités de certains domaines thérapeutiques où le besoin médical est majeur au regard de la mortalité et de la morbidité de la pathologie. Le poids des composantes prises en compte dans la définition dépendra des situations rencontrées. Des seuils critères d'évaluation uniques et consensuels ne peuvent être établis compte tenu de la diversité de ces situations.

### **2.4.5. Statut réglementaire des médicaments**

Dans l'indication concernée par l'accès précoce, les médicaments désignés orphelins ou bénéficiant du statut PRIME de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (ou statut de breakthrough therapy à la Food and Drugs Administration [FDA]) sont susceptibles de remplir les conditions pour être considérés comme présumés innovants. En effet, les critères à remplir pour être admissibles à la désignation de médicaments orphelins ou au statut PRIME portent sur les mêmes aspects, notamment le fait que les médicaments sont susceptibles d'apporter un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants, ou de bénéficier aux patients sans options de traitement ou avec une option de traitement non satisfaisante.

Ce statut réglementaire ne dispense pas la HAS de se prononcer sur les critères d'éligibilité.

## 3. Protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données (PUT-RD)

L'autorisation d'accès précoce (AAP) est subordonnée au respect, par le laboratoire, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), défini par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant, et annexé à la décision d'autorisation.

**Ce PUT-RD permet de recueillir des données observationnelles/en vie réelle chez les patients bénéficiant d'un médicament en AAP.** Il s'agit d'un recueil de données en conditions réelles de soins et non d'un recueil de données au titre d'une recherche clinique.

Les données ainsi recueillies au titre de l'autorisation d'accès précoce n'ont pas vocation à remplacer les essais cliniques et ne modifient pas les attentes de la CT sur le plan de développement clinique, telles que précisées dans sa doctrine pour l'évaluation en vue de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables (de droit commun). En revanche, ces données sont complémentaires et contribuent donc à l'évaluation du médicament par la HAS pour le renouvellement de AAP. Ces données sont prises compte pour l'évaluation en vue du remboursement.

Dans le cadre de l'évaluation de droit commun, les données du PUT-RD sont attendues. Il appartient à l'industriel de déposer les informations relatives à l'AAP ainsi que l'ensemble des données disponibles.

La collecte d'informations dans le cadre du PUT-RD doit faire l'objet d'une déclaration de conformité au référentiel de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) spécifique à ce type de traitement de données.

Pour rappel, les AAP ne doivent pas se substituer aux essais cliniques : les patients éligibles à un essai clinique en cours dans l'indication considérée doivent prioritairement être inclus dans celui-ci.

### 3.1. Prise en compte des données observationnelles/en vie réelle collectées dans le cadre des accès précoces

Pour un nouveau médicament ou une nouvelle indication, les accès précoces représentent une **opportunité de collecte de données observationnelles/en vie réelle en France pour documenter son utilisation et alimenter les évaluations ultérieures de la CT en vue de son inscription sur les listes des médicaments remboursables.**

Pour les médicaments avec une AP pré-AMM, le PUT-RD doit permettre de collecter un nombre restreint de variables concernant :

- **les caractéristiques des patients**, dont celles relatives à la maladie et au respect de l'indication ainsi que les caractéristiques des prescripteurs ;
- **les conditions d'utilisation du médicament** ;
- **l'efficacité, y compris la qualité de vie, évaluée** à l'aide d'un auto-questionnaire (*patient reported outcome*, PROMs) ;
- **la tolérance.**

L'ensemble des données et les variables attendues par la HAS est détaillé dans le guide d'accompagnement des industriels désireux de soumettre une demande d'accès précoce. Il est recommandé, en l'absence d'outils déjà développés et validés, de prendre avis auprès des associations de patients et des sociétés savantes pour l'identification des variables d'intérêt, notamment celles concernant l'efficacité et la qualité de vie. La validité et l'interprétation des PROMs dans la maladie investiguée doivent être justifiées par une revue de la littérature. Il est également conseillé de consulter le guide méthodologique des études observationnelles/en vie réelle de la HAS.

La HAS rappelle que ces variables d'intérêt doivent être pertinentes dans le contexte clinique et que la collecte devra pouvoir s'intégrer au mieux dans la pratique clinique courante sans nécessiter de visites ou d'examens supplémentaires ou complémentaires.

Le laboratoire doit déposer auprès de la HAS, et de l'ANSM le cas échéant, un projet de PUT-RD sur la base du modèle disponible sur le site Internet de la HAS.

Les résultats du recueil de données sont présentés dans un rapport de synthèse rédigé par le laboratoire, selon une périodicité établie dans le PUT-RD. Dans la mesure du possible, la HAS définira la périodicité de manière à l'aligner sur la demande de renouvellement de l'accès précoce ainsi que sur la date anticipée de dépôt de demande de remboursement. Ce rapport et son résumé (rédigé en français) sont transmis à la HAS et à l'ANSM. Le résumé sera mis en ligne.

## 3.2. Recommandations pour une collecte de qualité et simplifiée

L'accès précoce à un médicament implique *de facto* qu'un recueil de données soit mis en place. La HAS portera une attention particulière aux points suivants.

- **La qualité et l'exhaustivité des données** : il est attendu que l'industriel participe activement à la saisie et au suivi (« *monitoring* ») de la collecte des données en apportant les moyens nécessaires aux équipes médicales concernées et si besoin aux patients pour la collecte des PROMs. Ces données doivent être systématiquement recueillies et exploitées. Tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité (cible : < 10 %) afin de permettre d'évaluer de façon exhaustive l'ensemble des patients traités par le médicament concerné par l'accès précoce. Un nombre élevé de données manquantes non justifié et/ou le non-respect du PUT-RD seront pris en compte par la HAS dans ses décisions et évaluations.
- **L'implication du patient dans le dispositif**, avec la collecte systématique d'un PROM (*patient reported outcome*) lorsque la collecte du ressenti des patients est indispensable, notamment dans les maladies handicapantes et graves. Il est attendu que l'industriel propose un auto-questionnaire validé en langue française, interprétable et spécifique de la maladie investiguée, après avis des associations de patients concernés. En l'absence d'auto-questionnaire spécifique validée dans la maladie, une question de type « *patient global impression of change* » peut être envisagée.
- **La simplification de la collecte sur le terrain par les cliniciens, les pharmaciens et le patient** : la HAS recommande de privilégier le recours aux plateformes numériques pour faciliter la saisie de données, s'assurer de la traçabilité et éviter les données manquantes. La standardisation des variables à collecter et le modèle de PUT-RD mis en ligne par la HAS permettront par ailleurs aux acteurs de terrain concernés de mieux connaître les données attendues et de se familiariser avec la saisie.
- **La possible réutilisation des données à des fins de recherche, notamment dans le cadre d'études post-inscription et après obtention des autorisations réglementaires nécessaires**. À cette fin, il est recommandé de concevoir la collecte de données afin qu'un **chaînage avec les données du SNDS** (Système national des données de santé) soit possible et facilité sur demande de la HAS. Le stockage des bases de données sur la plateforme du *Health Data Hub* est également encouragé.

### **3.3. Cas particulier de l'autorisation d'accès précoce post-AMM**

Lorsque la demande d'AAP pour un médicament intervient après l'obtention de l'AMM, les exigences concernant la collecte de données dans le cadre du PUT-RD pourront être allégées le cas échéant.

Si une collecte de données est nécessaire, dans l'attente de l'évaluation par la CT en vue du remboursement de droit commun, la HAS pourra limiter sa demande au titre du PUT-RD aux seules informations concernant le nombre de patients traités accompagnées d'un descriptif des caractéristiques des patients et des prescripteurs et des conditions d'utilisation. Les données de tolérance devront être collectées en parallèle dans le circuit classique de pharmacovigilance et devront être fournies dans le rapport du PUT-RD.

# Abréviations et acronymes

---

<b>AC</b>	accès compassionnel
<b>AAC</b>	autorisation d'accès compassionnel
<b>AAP</b>	autorisation d'accès précoce
<b>AMM</b>	autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
<b>AP</b>	accès précoce
<b>ASMR</b>	amélioration du service médical rendu
<b>ATU</b>	autorisation temporaire d'utilisation
<b>ATUc</b>	autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
<b>ATUn</b>	autorisation temporaire d'utilisation nominative
<b>CCP</b>	comparateur cliniquement pertinent
<b>CPC</b>	cadre de prescription compassionnel
<b>CDJ</b>	critère de jugement
<b>CT</b>	commission de la transparence
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>PEC-T</b>	prise en charge temporaire
<b>PUT-RD</b>	protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données
<b>RTU</b>	recommandation temporaire d'utilisation
<b>SMR</b>	service médical rendu
<b>TA</b>	traitement approprié

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

