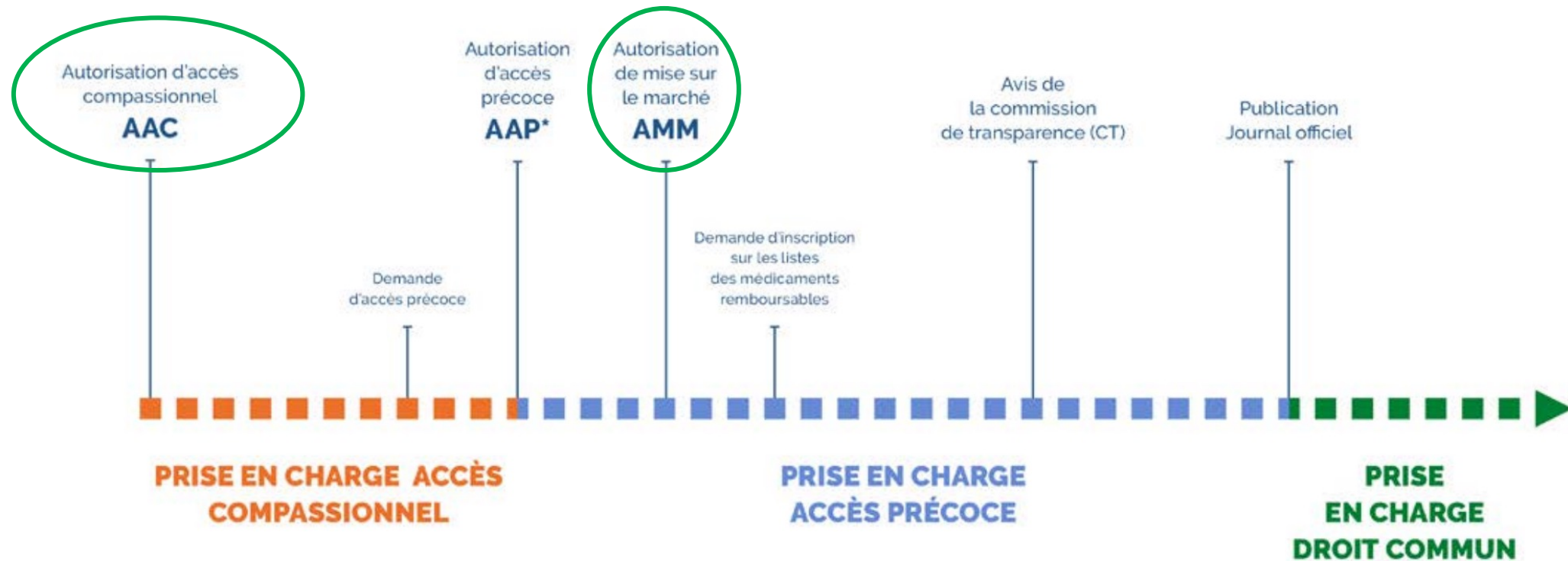


Accès Compassionnel
Relyvrio

Dispositifs de prise en charge dérogatoire

→ Les accès compassionnels ne sont prévus qu'avant l'AMM

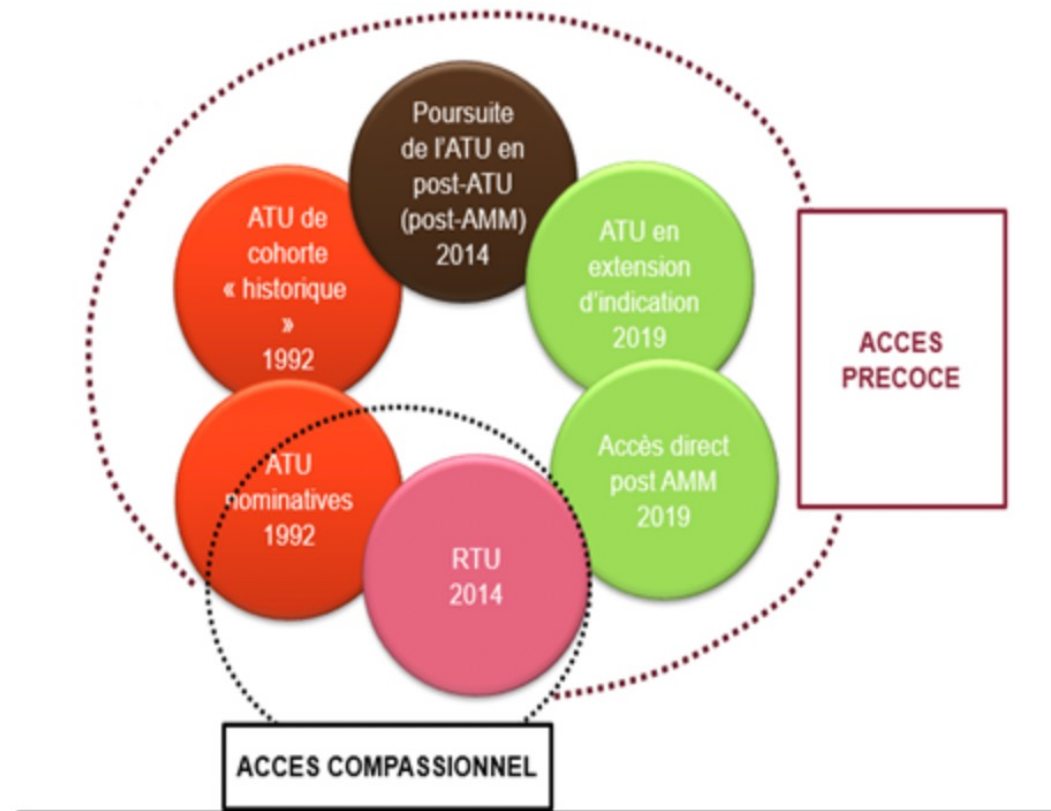


* L'accès précoce peut être octroyé directement en post-AMM

Abréviations: AAC : autorisation d'accès compassionnel ; AAP : autorisation d'accès précoce ; CT : commission de la transparence ; JO : journal officiel

Source: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/synthese_aap_2ans.pdf

Accès compassionnel et précoce



graphique ATU 2021

Qu'est-ce que l'accès précoce ? l'accès compassionnel ?

L'accès précoce

Les demandes d'autorisation d'accès précoce (AAP) sont déposées par le laboratoire auprès de la Haute Autorité de santé (HAS), des ministres chargés de la Santé et de la Solidarité et le cas échéant de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qu'il s'agisse de la première demande, d'une demande relative au renouvellement de l'autorisation ou de sa modification.

L'accès précoce est réservé à certaines spécialités dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication thérapeutique précise visant une maladie grave, rare ou invalidante, sans traitement approprié et pour laquelle elles sont présumées innovantes, sous condition d'un engagement du laboratoire de déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé de deux ans. ([cf doctrine de la HAS](#))

Ces autorisations peuvent concerner l'indication d'un médicament en amont de l'obtention de toute AMM, d'un médicament qui dispose déjà d'une AMM dans l'indication considérée et en amont d'une prise en charge de droit commun par l'assurance maladie, ou qui dispose d'une AMM pour une autre indication.

L'accès précoce cible des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire a des visées commerciales.

L'accès compassionnel

Il vise deux cas de figure distincts qui ont en commun le fait de concerner un médicament permettant de traiter des patients souffrant de maladies sans traitement approprié, dans une indication thérapeutique donnée sans qu'il ne soit destiné à obtenir une AMM en France.

- **L'accès compassionnel cible des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale.**
 - ▶ Soit cet accès compassionnel **est demandé pour un médicament non autorisé et non disponible en France par un prescripteur hospitalier pour un patient nommément désigné** sous réserve que l'ANSM soit en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour une maladie grave, rare ou invalidante : **c'est une autorisation d'accès compassionnel nominative (AAC).**
 - ▶ Soit il s'agit de l'encadrement d'une pratique, à l'initiative de l'ANSM, en vue de **sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France, disposant d'une AMM** dans d'autres indications, lorsqu'il fait l'objet d'une prescription hors AMM bien établie sur le territoire français : **c'est un cadre de prescription compassionnelle (CPC).**
- **Une dérogation à l'accès compassionnel a été prévue, de façon à permettre un accès nominatif à des médicaments en développement dans l'indication :**

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

Cette dérogation a été prévue car lors des échanges avec les agences, les patients, les fédérations hospitalières, a été soulevé la situation d'une demande pour un patient donné, dans une impasse thérapeutique et ne pouvant attendre la mise en place d'un accès précoce alors que le produit y serait potentiellement éligible (essais en cours) : même si les délais seront encadrés, certaines situations nécessitent une décision immédiate.

C'est l'accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce »

L'octroi par l'ANSM de cet accès est soumis à plusieurs conditions d'éligibilité, qui rapproche ce dispositif de l'accès précoce en en faisant une porte d'entrée via le compassionnel :

- ▶ la mise en œuvre du traitement ne doit pas pouvoir être différée ;
- ▶ le patient ne peut pas participer à cette recherche ;
- ▶ l'entreprise qui assure l'exploitation du médicament doit s'engager à déposer une demande d'accès précoce dans un délai déterminé suivant la première autorisation « compassionnelle pré-précoce ».

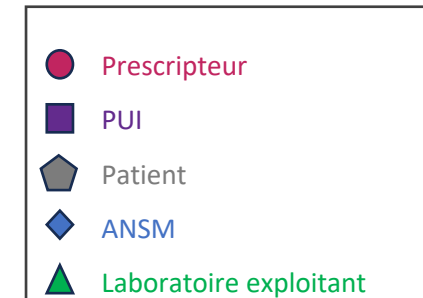
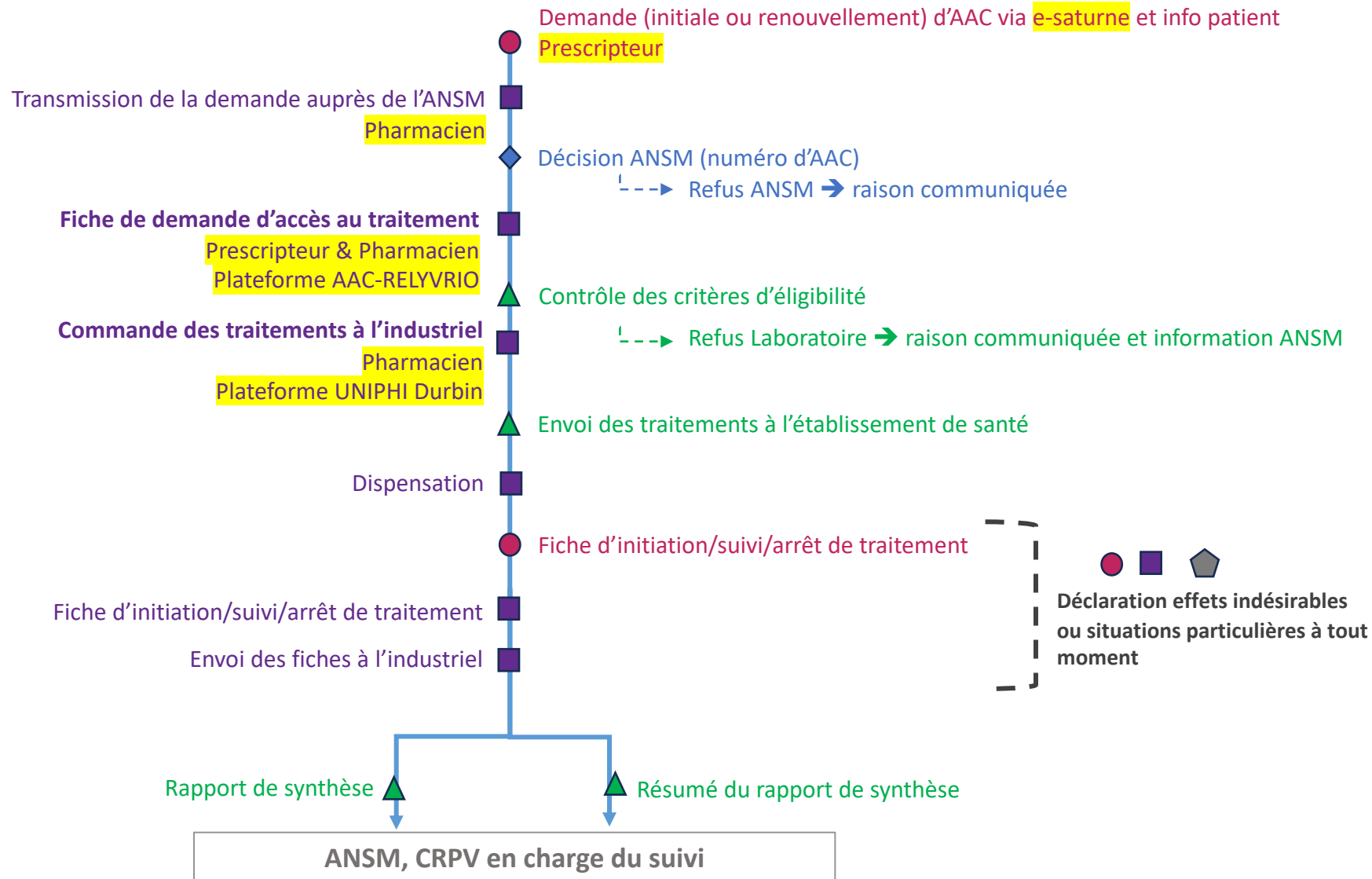
Le financement des médicaments bénéficiant de ces accès

Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge automatiquement à 100% par l'Assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation. Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge **automatiquement par l'assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation ou du cadre de prescription.**

Ils sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire (à l'exclusion du cas où le médicament bénéficie déjà d'un prix administré, c'est-à-dire d'un prix négocié ou fixé par le CEPS, ou d'un prix maximal intra-GHS, où dans ces cas, ce prix s'applique).

Le financement se fait en sus du GHS, au fil de l'eau. Le montant remboursé est le prix d'achat indiqué par l'établissement, toutes taxes comprises. **Ce mode de financement est applicable aux médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou d'un accès compassionnel.**

Accès Compassionnel Relyvrio – Process décrit dans le PUT



Accès Compassionnel Relyvrio – Process décrit dans le PUT

1. Le neurologue fait une demande dans e-saturne et le pharmacien la transmet . Seuls les **neurologues** des centres labellisés FILSLAN peuvent inclure des patients
2. ANSM octroie l'autorisation (e-saturne) d'AAC au médecin
3. Le **médecin** doit alors s'enregistrer et faire **une demande d'accès au traitement pour chaque patient** dans la plateforme <https://aacrelyvrio.crfstudy.com/> conformément au PUT-SP demandé et validé par l'ANSM ; **Lorsque le médecin crée son compte et réalise une demande d'accès au traitement, il doit s'associer à un/ plusieurs pharmaciens.**
4. Le **médecin et le pharmacien** reçoivent ensuite une approbation d'accès au traitement, et le pharmacien une lettre logistique lui donnant les informations pour commander.
5. Le **Pharmacien** en suivant le processus mentionné dans la lettre logistique, reçoit un mail, et ensuite peut s'inscrire sur la **plateforme UNIPHI du distributeur Durbin**. Cette étape ne se fait qu'une seule fois.
6. Après l'inscription par le pharmacien de lui-même et de son établissement sur UNIPHI, il peut enregistrer sa commande pour un patient et une offre de prix sera envoyée par Durbin si elle est demandée.
7. Après validation par Durbin, le pharmacien pourra passer sa commande sur la plateforme UNIPHI.

Description des étapes et contact après obtention de l'accord par l'ANSM

Plateforme / Fournisseur	Canal à contacter
Pour la plateforme e-crf/ Pharmablue https://aacrelyvrio.crfstudy.com	1. Numéro de téléphone ligne verte : 0800 00 09 09 2. E-mail : aac-relyvrio@pharma-blue.com
Pour le distributeur/commande plateforme UNIPHI / Durbin :	amylyx@durbinglobal.com
Pour une demande d'offre de prix Durbin	amylyx@durbinglobal.com

Critères d'octroi / Critères d'éligibilité

1. Age \geq 18 ans ;

2. Diagnostic de SLA posé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de la SLA ;

3. Prise en charge par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de la SLA ; cette prise en charge sera poursuivie pendant toute la durée du traitement ;

4. Eligible au traitement par le médicament selon l'avis du médecin d'un centre labellisé de la filière FILSLAN (Filière de santé Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur) ;

5. Délai <12 mois ou >36 mois depuis l'apparition des symptômes de la SLA définis comme la première faiblesse des membres, du tronc ou de la région bulbaire ;

6. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

7. Les hommes doivent accepter d'utiliser une contraception pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

8. Les hommes ne doivent pas prévoir d'avoir un enfant ou de faire un don du sperme pendant la durée du traitement et dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Critères d'octroi / Critères d'inéligibilité

1. Patient actuellement inclus ou ayant participé au cours des 3 derniers mois (ou 5 demivies, la période la plus longue étant prise en compte) à un essai clinique impliquant l'utilisation d'une thérapie expérimentale (ceci inclut toute étude avec AMX0035, par exemple l'étude A35-004 PHOENIX et son extension ouverte A35-011).
2. Hypersensibilité connue aux substances actives, à l'un des excipients ou aux sels biliars ;
3. Fonction hépatique anormale définie par un taux d'AST et/ou d'ALT >3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou de bilirubine totale >2 fois LSN sauf quand la cause est un syndrome de Gilbert (évaluée dans les 12 semaines précédant la première administration) ;
4. Insuffisance rénale définie par un DFGe <60 mL/min/1,73m² (évaluée dans les 12 semaines précédant la première administration) ;
5. Femmes enceintes ou qui allaitent ;
6. ~~Maladie biliaire grave en cours pouvant entraver le flux biliaire (y compris cholécystite active, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, cancer de la vésicule biliaire, polypes de la vésicule biliaire), gangrène de la vésicule biliaire, abcès de la vésicule biliaire), ou troubles pancréatiques ou intestinaux susceptibles de modifier la circulation entéro-hépatique et l'absorption des sels biliars (y compris les infections biliars, la pancréatite et la résection iléale), ou erreur innée connue de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne courte.~~
7. Antécédents d'insuffisance cardiaque de classe III/IV (selon la New York Heart Association -NYHA) ;
8. En cas de restriction sévère de la consommation de sel, lorsque l'apport supplémentaire de sel dû au traitement mettrait le participant en danger, selon le jugement du médecin.

Calendrier des visites – collecte des données e-crf

	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM	Accès au traitement (Fiche d'accès au traitement)	Première administration (Fiche d'initiation)	Suivi du traitement et/ou arrêt (Fiches de suivi à S3*, M3, M6, M12)
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X			
Collecte de données sur les caractéristiques des patients				
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	X	X		
Evaluation clinique ¹		X	X ⁴	X
Bilan biologique ² et bandelette urinaire ³		X	X ⁴	X
Test de grossesse		X	X ⁵	X
Antécédents de traitement et histoire de la maladie		X	X	
Collecte de données sur les conditions d'utilisation				
Posologie et traitements associés	X	X	X	X
Interruption de traitement				X
Collecte de données d'efficacité				
Données de survie globale				X
Evénements cliniques majeurs de la SLA**			X	X
Collecte de données de tolérance/situations particulières				
Suivi des effets indésirables/situation particulières			X	X

* La visite à S3 peut être une visite téléphonique visant à effectuer un contrôle général de la tolérance avant d'augmenter la posologie.

** hospitalisation non programmée, mise en place d'une ventilation permanente, mise en place d'une gastrostomie, mise en place d'une trachéotomie

¹ Evaluation clinique : examen clinique et neurologique, signes vitaux, et ECG (le cas échéant)

² Au minimum : ALT, AST, bilirubine et créatinine

³ Au minimum : protéines et corps cétoniques

⁴ Si délai entre demande d'accès au traitement et première administration > 3 mois

⁵ Si délai entre demande d'accès au traitement et première administration ≥ 28 jours.

Collecte des données et formulaire du e-crf

Données collectées

- Survie globale**
- Evénements cliniques majeurs**
 - Hospitalisation non programmée
 - Ventilation mécanique permanente
 - Gastrostomie d'alimentation
 - Trachéotomie
- Traitements antérieurs**
- Traitement concomitants**
- Posologie d'AMX0035**

Formulaires du protocole

- ❖ Fiche d'accès au traitement
- ❖ Fiche d'initiation de traitement
- ❖ Fiches de suivi de traitement
- ❖ Fiche d'arrêt définitif de traitement
- ❖ Fiche de déclaration d'effets indésirables/situations particulières
- ❖ Fiche de signalement de grossesse