

Réunion MHEMO

Point sur l'état d'avancement de l'Observatoire du Traitement et réforme de l'accès précoce au médicament

Valérie Chamouard

Réunion semestrielle de la Filière

Jeudi 30 juin 2022

Paris



Observatoire des traitements de la filière MHEMO

Disposer d'un état des lieux, des thérapeutiques (médicaments, dispositifs médicaux, traitements non médicamenteux) **proposées aux malades dans le traitement des maladies rares :**

- 1) Repérage des molécules d'intérêt, un recensement et veille des pratiques hors AMM
- 2) Mise en place des dispositifs d'accès précoce et compassionnel
- 3) Travaux et des données collectées par les professionnels de santé

Identification a priori des indications hors AMM

CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS									PISTES A EXPLORER EN VUE DE REGULARISER LA PRATIQUE OU D'ENRICHIR LES DONNEES DISPONIBLES SUR L'EFFICACITE ET LA SECURITE DU TRAITEMENT			
Code de la pathologie (code ORPHA)	Situation/contexte clinique qui motive la prescription hors AMM	Population concernée (tout âge/ <6 ans/ de 6 à 12 ans/>12 ans) enfants)	Nature du traitement (curatif/ prophylaxie court terme (<6 mois)/prophylaxie long terme (>6 mois) prophylaxie péri procédurale)	Existence d'alternative ayant l'AMM dans l'indication considérée (oui/non/ pas d'accès aux essais cliniques)	Présentation en RCP (oui, non)	Suivi dans registre France Coag (oui/non)	Références des données disponibles étayant le recours au médicament (lit. scientifique, reco. de sociétés savantes ou de la HAS, PNDS, clinicaltrials.gov...) (renvoi à une annexe si nécessaire)	Antériorité de la pratique au sein de MHEMO (0 ou nombre d'années)	Recherche d'un opérateur pour porter le médicament à l'AMM dans l'indication considérée (repositionnement) (oui/non)	Constitution d'un dossier de signalement de la pratique à l'ANSM en vue de l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle (ex RTU) (oui/non)	Mise en place d'un suivi de cohorte ou de registre (oui/non)	Autre option (à préciser)
Hémophilie A modérée ORPHA:169805	Difficulté de la voie d'abord (voie intra veineuse versus voie sous cutanée)	Tout âge	prophylaxie long terme (> 6 mois;	oui	oui	OUI	Etude HAVEN 6 (a multicenter, open label study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab in patients with mild or moderate hemophilia A without inhibitors) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04158648 cf annexe biblio Médicaments CRH	2	NON	NON	NON	Attente extension d'AMM EU et transposition au niveau national français
Hémophilie A acquise ORPHA:599480	Difficulté de la voie d'abord (voie intra veineuse versus voie sous cutanée) Difficulté de prise en	Tout âge	prophylaxie long terme (> 6 mois;	oui	oui	NON	cf annexe biblio Médicaments CRH	X		OUI	OUI	Incitation de la conception d'un registre national

Analyse de la littérature

Médicament et situation clinique concernée	Emicizumab et MW type 3				
Recommandations	Référence	Année	Extrait		
1	PNDS Maladie de Willebrand de type 3	2021	La potentielle utilisation d'Emicizumab dans un contexte d'immunisation au cours de la MW ne peut être proposée qu'après avis du CRMW formalisé au décours d'une RCP. Il s'agit d'une utilisation exceptionnelle qui doit être encadrée par une réévaluation régulière de son rapport bénéfice/risque pour le patient. C'est un médicament dont l'usage est exclusivement prophylactique.		
Essai clinique	Référence	Nombre de patients	Efficacité	PK PD	Sécurité
Cas rapportés	Référence	Nombre de patients	Efficacité	PK PD	Sécurité
1	Weyand AC, Flood VH, Shavit JA, et al. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. Blood Adv. 2019;3:2748- 50.	1 avec anti VWF (5 ans)	1 saignement post traumatique traité par FVIIa (hématome tissu mou)	posologie 3mg/kg/sem 4 sem puis 1,5mg/kg/sem 9 mois puis 3mg/kg/2 sem	pas d'AE rapporté
2	Sigaud M, Fouassier M, et al. Treatment with emicizumab leads to clinical improvement in atype 3 von Willebrand disease patient with inhibitor suffering from aleft ankle arthropathy. Res Pract Thromb Haemost. 02020;4(Supplement1):786. Poster	1 avec anti VWF (48 ans)	très bonne efficacité sur arthropathie de cheville	posologie recommandée chez l'adulte	pas d'AE rapporté
3	Cefalo MG, Ronco F, et al. Effectiveness of emicizumab in preventing lifethreatening bleeding complications in type 3 von Willebrand disease with inhibitors: A paediatric report. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2020	1 avec anti VWF (2 ans)	très bonne efficacité , pas d'hospitalisation, pas de transfusion globulaire, pas de saignement articulaire	posologie 3mg/kg/sem 4 sem puis 1,5mg/kg/sem 6 mois, durée totale 12 mois	pas d'AE rapporté
4	Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. The potential role of emicizumab prophylaxis in severe von Willebrand disease. Blood Cells Mol Dis.2021;87:102530.	1 sans anti VWF (9 ans)	très bonne efficacité clinique et sur la génération de thrombine, pas de saignement articulaire	posologie 3mg/kg/sem 4 sem puis 1,5mg/kg/sem, durée totale 11 mois	pas d'AE rapporté
5	Vo K, Braustein K, Michals J, Pawar A. Prophylactic emicizumab-kxwh in children and adults with type 3 vonWillebrand disease. Pediatr Blood Cancer. 2021;68:e29060. Poster	4 sans anti VWF (2, 6, 41, 44 ans)	enfants: pas d'hospitalisation, ni de transfusion; adultes: pas de saignement majeur, réduction des saignements spontanés	ND	pas d'AE rapporté
6	Shanmukhaiah C, Jijina F,et al. Efficacy of emicizumab in von Willebrand disease (VWD) patients with and without alloantibodies to von Willebrand factor (VWF): Report of two cases and review of literature. Haemophilia. 2022 Mar;28(2):286-291. doi: 10.1111/hae.14491. Epub 2022 Jan 10.	1 avec anti VWF (6 ans) 1 sans anti VWF (11 ans)	pas de saignement traité	avec anti VWF: 3mg/kg/sem 4 sem puis 3 mg/kg/2 sem, durée totale 6 mois; sans anti VWF: 3mg/kg/mois, durée totale 6 mois	pas d'AE rapporté

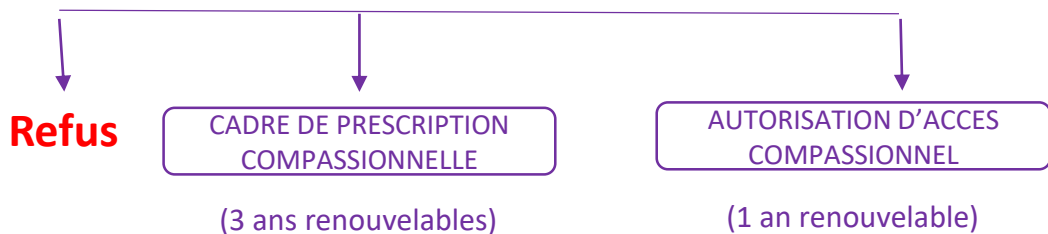


Remplace les ATUn et les RTU

- Pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée
- Absence de développement en cours ou prévu
- Pas de démarche en vue d'une AMM

Sur initiative de l' **ansm**, à la demande
de professionnels de santé,
des ministres ou sur signalements

Evaluation et décision de l' **ansm**
Agence nationale de sécurité du médicament



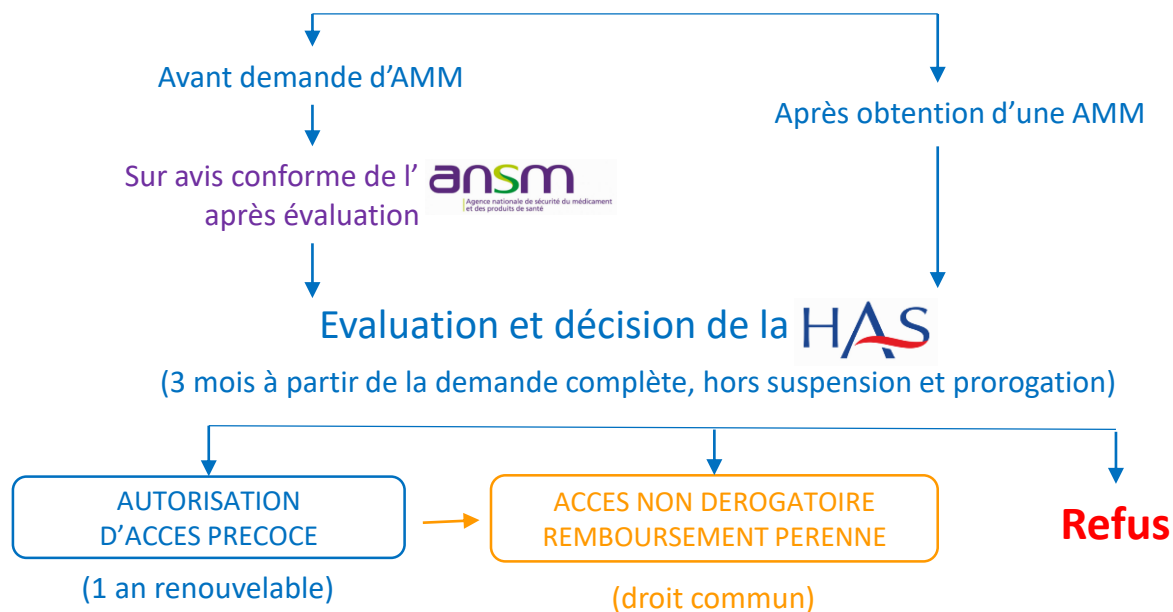
Arrêt possible en fonction des données disponibles



Remplace les ATUc, ATUei, post ATU, et PECT

- Pour les médicaments destinés à être commercialisés dans l'indication concernée
- Médicaments présumés innovants
- Données cliniques disponibles ou en cours de recueil

Sur demande du laboratoire





ACCES PRECOCE

AP pré-AMM (Ex-ATU de cohorte)

Absence d'AMM toutes indications confondues

*Evaluation et décision : **avis ANSM puis octroi par la HAS***

Mention sur ordonnance : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché au titre d'une autorisation d'accès précoce »

AP post-AMM (Ex-post-ATU)

*Disposent d'une AMM dans l'indication concernée
OU dans une autre indication*

*Evaluation et décision : **octroi par la HAS***

Mention sur ordonnance : « Prescription au titre d'une autorisation d'accès précoce »



ACCES PRECOCE

Mise en place à l'initiative du laboratoire

Recueil de données obligatoire mis en place par le laboratoire :

Efficacité en conditions réelles / caractéristiques de la population / sécurité d'emploi

Intègre potentiellement des données provenant directement du patient : « Patient Related Outcomes Measures » (PROM)

*Demande d'AP formulée pour chaque patient via une **plateforme dédiée** qui sert aussi au recueil de données*

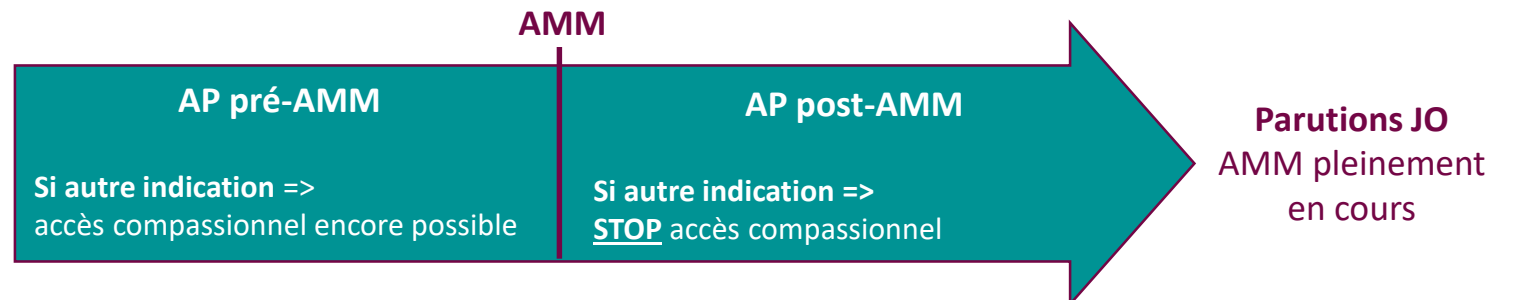
En ambulatoire : réputé rétrocédable si non réservé à l'usage hospitalier

En hospitalisation : remboursement via transmission d'un code indication

Phase unique d'Accès Précoce : il n'y a plus de transition ATU → post-ATU

Conséquence : dès obtention de l'AMM (contre délai 1-3 mois avant réforme) : AP pré-AMM → AP post-AMM

En rouge : nouveautés au 1^{er} juillet 2021





ACCES PRECOCE

3 Variables maximum à collecter pour documenter l'efficacité

Mortalité

Critère de jugement principal

Un PROM et autres modalités de suivi de la qualité de vie

Si décès : date et cause

Celui de l'étude pivot si faisable en pratiques courantes de soins

Si besoin ajouter un critère de jugement secondaire (exemple : durée jusqu'à la rechute/l'initiation d'une nouvelle ligne de traitement ...)

Les PROMs existants

Si non, à définir en relation avec les associations de patients

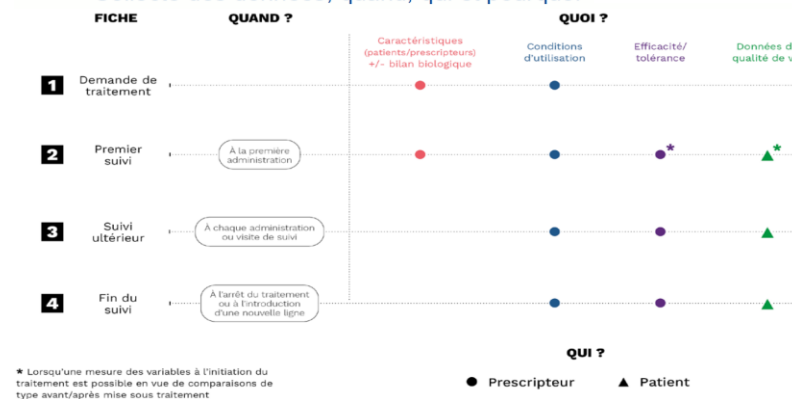
Le laboratoire met en place une plateforme propre à sa spécialité

Un guide utilisateur devra être rédigé par le laboratoire

Ministère et ATIH préparent un portail unique d'accès aux plateformes : Plage/Pasrel mis en œuvre au 1^{er} juin 2022

Le recueil de données

Collecte des données, quand, qui et pourquoi



28

Détail des données à recueillir pour chaque spécialité fourni par la HAS

Prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil

MAIS

La transmission des données et le suivi des patients est réalisée par les prescripteurs

La HAS acceptera <10% de données manquantes pour instruire le dossier



ACCES COMPASSIONNEL

compassionnel ≠ gratuit

AC (Ex-ATU nominatives)

Absence d'AMM en France et en Europe toutes indications confondues

Cadre de Prescription Compassionnel (CPC) (Ex-RTU)

La spécialité dispose d'une AMM dans une autre indication

Evaluation et décision : ANSM

Protocole d'Utilisation Thérapeutique– facultatif si suffisamment de recul

Mention sur ordonnance : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »



ACCES COMPASSIONNEL

AC (Ex-ATU nominatives)

Mise en place d'un AC suite à demande d'un médecin

Référentiel sur le site internet de l'ANSM – facultatif

Demandes d'accès nominatifs formulées via e-Saturne par médecin + pharmacien

➔ renouvellements périodiques

The screenshot shows the ANSM e-Saturne website interface. At the top, there are logos for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) and e-saturne. The version number V1.13.3 is displayed in the top right corner. Below the logos, the text reads: "Bienvenue sur le site de télé-déclaration des demandes d'Autorisations d'Accès Compassionnel". A large green banner with a white smiley face graphic is positioned above the main content area. The main content area contains a privacy notice: "Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques. Votre carte doit être connectée à votre ordinateur". Below the privacy notice, there is a green button labeled "Se connecter" and a link labeled "Contact".

En ambulatoire : réputé rétrocédable si non réservé à l'usage hospitalier

En hospitalisation : remboursement via transmission d'un code indication

Code générique NXXXX00 ➔ déploiement de codes indications par spécialité en juillet 2022



ACCES COMPASSIONNEL

Cadre de Prescription Compassionnel (CPC) (Ex-RTU)

Mise en place d'un CPC à la demande de :

- ✓ INCA,
- ✓ centres de référence/compétence,
- ✓ conseils nationaux professionnels
- ✓ ou associations de patients

*Pas de demande d'accès : modalités formulées dans le **Protocole d'Utilisation Thérapeutique***

En ambulatoire :

- ✓ Réputé uniquement rétrocédable si non réservé à l'usage hospitalier
- ✓ Le ministère peut décider que certains CPC seront dispensés en officine

En hospitalisation : remboursement via transmission d'un code indication

Pour les médicaments Hors GHS et ceux inclus dans le GHS

Transmission au FICHCOMP ATU et non plus au FIHCOMP T2A

Organisation pratique de l'OM de MHEMO

Constitution d'un binôme médico pharmaceutique par CR :

- Camille Paris pour le CRMW
- Paul Saultier pour le CRPP
- Yesim Dargaud pour le CRH

Valérie Chamouard/ Laura Tourvieille à partir de mi septembre 2022

Identification des médicaments par le biais des RCP

Intégration depuis mars 2022 des items d'OM dans les fiches RCP de chaque centre de référence avec intégration des références bibliographiques les plus adaptées à la situation clinique traitée

AVIS-DE-LA-RCP	
Médecins-experts-présents (Nom-Prénom-Spécialité)	
Observatoire-du-médicament Prescription-d'une-spécialité-pharmaceutique-hors-AMM	Avis-favorable-de-la-RCP-pour-la-prescription-d'une-spécialité-pharmaceutique-hors-AMM ☐ Oui ☐ Non
	Prescription-hors-AMM-validée-par-le-pharmacien-référent-de-l'observatoire-du-médicament ☐ Oui ☐ Non
	Nom-de-spécialité-pharmaceutique-hors-AMM retenue: Cliquez-ici-pour-taper-du-texte
	Dose-à-administrer: Valeur → Unité (UI, U, mg...): Cliquez-ici-pour-taper-du-texte
	Rythme: Rythme → Voie-d'administration: Cliquez-ici-pour-taper-du-texte
	Antériorité-de-la-pratique-au-sein-de-MHEMO: Cliquez-ici-pour-taper-du-texte
	Références-bibliographiques-retenues-et/ou-données-disponibles-retenues: Cliquez-ici-pour-taper-du-texte
Réponse	

Exemple d'indications validées en RCP

- CRH
 - Hémophilie acquise et emicizumab
 - Trois cas recensés en national
 - Pourrait faire l'objet d'un *cadre de prescription compassionnel*
 - Hémophilie modéré et emicizumab
 - Un cas recensé en national
 - Pourrait faire l'objet d'un *cadre d'un accès précoce* → extension d'indication imminente
- CRMW
 - Maladie de Willebrand de type 3 et emicizumab
 - 3 cas recensés en national
 - Pourrait faire l'objet d'un *cadre de prescription compassionnel*
 - Maladie de Willebrand et prophylaxie
 - Nombreux cas recensés en national
 - Pourrait faire l'objet d'un *cadre d'un accès précoce* → extension d'indication imminente
- CRPP : *démarche non encore initiée, indications à valider par le biais de la RCP*
 - Maladie de Glanzmann et Novoseven®
 - Pourrait faire l'objet d'un *cadre de prescription compassionnel*
 - Thrombopénies et Agonistes de la thrombopoïétine

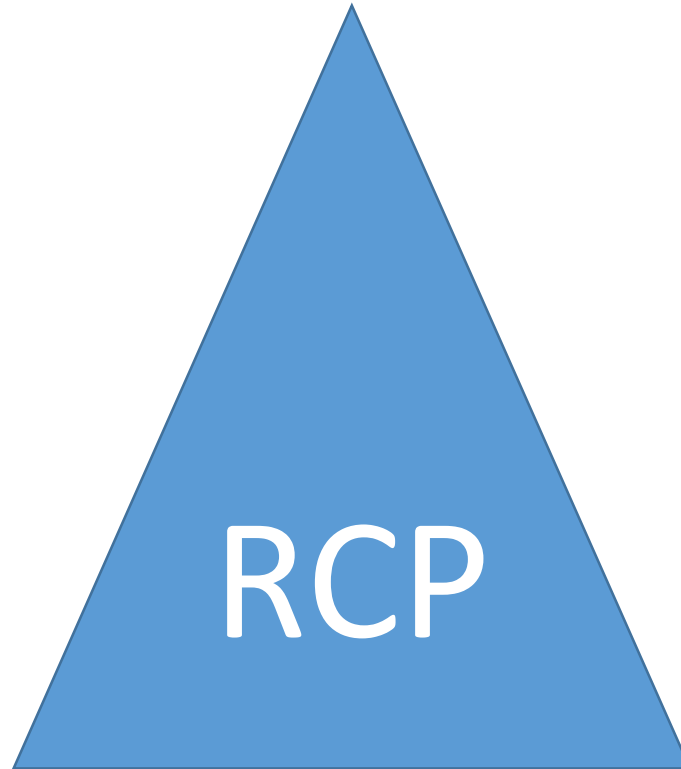
Exemples de médicaments pouvant faire l'objet d'un accès précoce

- Efanesoctocog alfa ou BIV001
 - À la demande du laboratoire Sanofi
 - Profils patients concernés : HA nécessitant une couverture hémostatique optimale ou présentant des problèmes de voie d'abord
- Concizumab
 - A la demande du laboratoire Novonordisk
 - Profils patients concernés : Hémophile B avec inhibiteurs
- Fitusiran?
- Thérapie Génique?

Médicaments non hémostatiques/ Dispositifs médicaux

- Identification pour permettre l'octroi d'un remboursement
 - Hormones et autres contraceptifs chez les femmes conductrices
 - Mentionnés dans le PNDS Hémophilie 2019
- Dispositifs médicaux nécessaires à l'injection
 - Mentionnés dans le PNDS Hémophilie 2019, Willebrand 2021

Conclusion



La pierre angulaire de l'OM et de l'accès au médicament,
sont les RCP des différents centres de référence (CRH, CRMW et CRPP).