

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 novembre 2023

Par

Agbodjan-Dossou, Roland

Né le 13 mai 1997 à Lomé (TOGO)

### **Prise en charge de la maladie de Crohn : Efficacité et tolérance du risankizumab, un médicament en accès compassionnel**

Thèse dirigée par Mme Marie-Laure LAROCHE et Mme Julie GOSSELIN

Examineurs :

Mme. Catherine Fagnère, PU, Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, Université de Limoges, Présidente de jury

Mme. Marie-Laure Laroche, PUPH, Responsable du CRPV de Limoges, Directrice de thèse

Mme. Julie Gosselin, Responsable Pharmacovigilance, Abbvie, Co-directeur de thèse et Juge

M. Roland Lawson, MCU, Pharmacologie, Université de Limoges, Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 novembre 2023

Par Agbodjan-Dossou, Roland

Né le 13 mai 1997 à Lomé (TOGO)

### **Prise en charge de la maladie de Crohn : Efficacité et tolérance du risankizumab, un médicament en accès compassionnel**

Thèse dirigée par Mme Marie-Laure LAROCHE et Mme Julie GOSELIN

Examineurs :

Mme. Catherine Fagnère, PU, Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, Université de Limoges, Présidente de jury

Mme. Marie-Laure Laroche, PUPH, Responsable du CRPV de Limoges, Directrice de thèse

Mme. Julie Gosselin, Responsable Pharmacovigilance, Abbvie, Co-directeur de thèse et Juge

M. Roland Lawson, MCU, Pharmacologie, Université de Limoges, Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> janvier 2023

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l’Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherche**

<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique
<b>M. NASSER Mohamad</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie

#### **Enseignants d’anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

Je tiens tout d'abord à remercier mes directrices de thèse Mme Marie-Laure LAROCHE et Mme Julie GOSELIN pour leurs conseils et leur soutien dans l'accomplissement de ce travail.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à la présidente du jury Mme Catherine FAGNERE et à Mr Roland LAWSON membre du jury de cette thèse. Je vous remercie du temps consacré à l'examen de mon travail

Mes remerciements vont à l'ensemble du corps enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges pour l'encadrement et le partage de connaissance dont tous les enseignants ont fait preuve durant ces 6 années d'étude.

Je tiens également à remercier mes collègues d'AbbVie (Céline LAMANT, Flavie DAR CET, Jeanne TCHOUTA, Rebecca TEMIME) et du CRPV de Limoges (Anne COUBRET, Hélène GENIAUX, Muriel GRAU) qui m'ont accompagné dans ma quête de développement dans le secteur de la pharmacovigilance.

Un grand merci à ma mère Catherine AGBODJAN-DOSSOU, à mes frères et sœurs Thérèse AGOUNKE, Charles ABALO, Adèle AKAKPOSSA..., à mon beau-frère Stéphan TENOU. Merci beaucoup la famille sans vous je ne serai pas qui je suis. Et même si je ne pourrai pas tous vous citer, sachez que je ne vous oublie pas et que je vous porte à jamais dans mon cœur.

Mes remerciements vont également à ma compagne Nasfati AHAMADA qui a toujours été là pour moi dans les moments de joie et de tristesse. Merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse.

Une grande pensée à ceux qui étaient des amis et qui sont devenus des frères, Kossivi EKOUME et Marc WALLACE. Merci pour les moments de doute, de tristesse et de joie qu'on partage et qu'on continuera de partager.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>





## Table des matières

Introduction.....	15
I. La maladie de Crohn.....	16
I.1. Présentation générale de la maladie de Crohn.....	16
I.2. Incidence de la maladie de Crohn.....	16
I.3. Les facteurs de risques.....	17
I.3.1. Facteurs génétiques.....	18
I.3.1.1. Les mutations du gène CARD15.....	18
I.3.1.2. Interleukine 23.....	18
I.3.2. Les facteurs environnementaux.....	19
I.3.2.1. Le tabagisme.....	19
I.3.2.2. L'appendicectomie(15).....	19
I.4. Histoire naturelle de la maladie de Crohn.....	20
I.4.1. Évolution naturelle et complications.....	20
I.4.2. Le diagnostic de la maladie de Crohn.....	21
I.4.2.1. Evaluation clinique.....	21
I.4.2.2. Les examens complémentaires(18).....	21
I.4.3. Classification de la maladie de Crohn(19).....	22
II. La prise en charge.....	26
II.1. Les différentes classes thérapeutiques.....	26
II.1.1. Budésouide dans la maladie de Crohn(22).....	29
II.1.1.1. Présentation du budésouide.....	29
II.1.1.2. Les effets indésirables.....	29
II.1.2. Les autres corticoïdes.....	30
II.1.2.1. Présentation.....	30
II.1.2.2. Mécanisme d'action des corticoïdes d'action systémique(27).....	30
II.1.2.3. Les effets indésirables(28).....	31
II.1.3. Azathioprine (IMUREL®)(29).....	31
II.1.3.1. Présentation.....	31
II.1.3.2. Mécanisme d'action(29).....	31
II.1.3.3. Effets indésirables.....	32
II.1.4. Anti-TNF- $\alpha$ .....	34
II.1.4.1. Adalimumab (HUMIRA®)(34–37).....	34
II.1.4.2. Infliximab(38–41).....	35
II.1.4.3. Effets indésirables(34).....	36
II.1.5. Védolizumab(42).....	36
II.1.5.1. Présentation.....	36
II.1.5.2. Effets indésirables.....	37
II.1.6. Upadacitinib (RINVOQ®)(43,44).....	37
II.1.6.1. Présentation.....	37
II.1.6.2. Effets indésirables.....	38
II.1.7. Ustekinumab (STELARA®).....	38
II.1.7.1. Présentation.....	38
II.1.7.2. Mécanisme d'action(46).....	39
II.1.7.3. Effets indésirables.....	39
II.2. Le risankizumab (SKYRIZI®) dans la maladie de Crohn.....	40

II.2.1. Présentation(47) .....	40
II.2.2. Posologie et mode d'administration(48).....	40
II.2.3. Mécanisme d'action du risankizumab .....	40
II.2.3.1. Présentation de l'interleukine 23(49).....	40
II.2.3.2. Voie de signalisation d'IL-23.....	41
II.2.4. L'efficacité et la tolérance du risankizumab dans la MC .....	42
II.2.4.1. Études d'induction : ADVANCE et MOTIVATE .....	42
II.2.4.1.1. ADVANCE.....	43
II.2.4.1.2. MOTIVATE.....	44
II.2.4.2. Étude d'entretien : FORTIFY .....	44
II.2.4.3. Qualité de vie.....	45
II.2.4.4. Le plan de gestion des risques.....	47
II.2.4.5. Effets indésirables .....	48
III. Accès dérogatoire .....	50
III.1. Ancien système d'accès dérogatoire .....	50
III.1.1. Autorisation temporaire d'utilisation .....	50
III.1.1.1. Contexte .....	50
III.1.1.2. Autorisation temporaire d'utilisation nominative(61).....	51
III.1.1.3. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte.....	53
III.1.1.4. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte par extension d'indication ...	54
III.1.1.5. Recommandation temporaire d'utilisation(69,70).....	55
III.2. Nouveau système d'accès dérogatoire.....	56
III.2.1. Contexte.....	56
III.2.2. Accès compassionnel(71).....	57
III.2.2.1. Autorisation d'accès compassionnel (AAC).....	58
III.2.2.2. Cadre de prescription compassionnel (CPC)(75–77).....	58
III.2.2.3. Protocole d'usage thérapeutique et de suivi des patients(79–81).....	60
III.2.3. Accès précoce .....	62
III.2.3.1. Circuit d'une demande d'autorisation d'accès précoce(83–85).....	62
III.2.3.2. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données(86–88).....	64
III.2.4. Prise en charge de l'accès dérogatoire.....	66
III.2.5. Pharmacovigilance des accès dérogatoires(93).....	69
Conclusion.....	71
Références bibliographiques.....	72
Annexes .....	78
Serment De Galien.....	109

## Liste des abréviations

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

MC : Maladie de Crohn

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

RCH : Rectocolite Hémorragique

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

IL-23R : Récepteur de l'interleukine-23

NFS : Numération formule sanguine

CRP : Protéine C réactive

ESR : Taux sédimentation érythrocytaire

CF : Calprotectine fécale

VCE : Vidéocapsule endoscopique

CDAI : indice d'activité de la maladie de Crohn

HBI : Indice de Harvey-Bradshaw

IV : Intraveineuse

SC : Sous-cutanée

SDA : Score de douleurs abdominales

FS : Fréquence de selles

QVLS : qualité de vie lié à la santé

STRIDE-II : Outil de sélection des objectifs thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

IOIBD : Organisation internationale pour l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin

IBDQ : Questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin

SF-36 : Questionnaire abrégé de 36 questions

PCS : Scores des composants physiques

MCS : Scores des composants mentaux

FACIT- F : Questionnaire d'évaluation de l'état de fatigue

PGR : Plan de gestion des risques

MARR : Mesures additionnelles de réduction de risque

MACE : Evènements indésirables cardiovasculaire majeurs

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

RTU : Recommandations temporaire d'utilisation

LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale

AP : Accès précoce

AC : Accès compassionnel

HAS : Haute autorité de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CSP : Code de la santé publique

AAP : Autorisation d'accès précoce

PUT-RD : Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

CPC : Cadre de prescription compassionnel

PUT-SP : Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

## Table des illustrations

---

Figure 1: Évolution 1988-2011 de l'incidence de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique chez les enfants de moins de 10 ans et les adolescents âgés de 10 à 17 ans en population générale dans le nord-ouest de la France.....	17
Figure 2 : les différents facteurs de risque et de protection environnementaux évoqués dans la maladie de Crohn(16).....	20
Figure 3 : Fiche de recueil CDAI .....	24
Figure 4 : Fiche de recueil HBI.....	25
Figure 5 : Résumé du schéma thérapeutique de la MC.....	28
Figure 6 : Schéma montrant la voie de signalisation des IL-23 et IL-12(52).....	42
Figure 7 : Transformation des accès dérogatoires par la PLFSS 2021(71).....	57
Figure 8 : Résumé du système d'accès compassionnel(78).....	60
Figure 9 : Résumé du nouveau système d'accès dérogatoire(89).....	66

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Quelques effets indésirables des corticoïdes (28) .....	31
Tableau 2 : Interprétation des résultats de NFS lors d'un traitement à base d'azathioprine..	33
Tableau 3 : Effets indésirables de l'azathioprine.....	33
Tableau 4 : Posologie d'HUMIRA® chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn.....	35
Tableau 5 : Dose intraveineuse initiale de STELARA(46).....	39
Tableau 6 : Scores des outils de mesure de la qualité de vie des patients à la semaine 12(53).....	47
Tableau 7 : Scores des outils de mesure de la qualité de vie des patients à la semaine 52(53).....	47
Tableau 8 : Les risques du PGR du risankizumab .....	48
Tableau 9 : Effets indésirables les plus fréquents dans les études(54) .....	49
Tableau 10 : Taux de remise lors d'AP .....	67
Tableau 11 : Récapitulatif des majorations du taux de remise lors de l'AP .....	67
Tableau 12 : Taux de remise lors de l'AAC.....	69
Tableau 13 : Taux de remise lors du CPC .....	69
Tableau 14 : Résultat d'efficacité de l'étude ADVANCE .....	79
Tableau 15 : Résultat d'efficacité de l'étude MOTIVATE .....	79
Tableau 16 : Résultat d'efficacité de l'étude FORTIFY .....	80

## Introduction

---

La durée moyenne entre la découverte d'une molécule et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est de 12 ans. Après l'autorisation de mise sur le marché, le laboratoire pharmaceutique peut faire une demande de remboursement du médicament. Pour cela, l'industriel doit soumettre un dossier à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'évaluation du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament. L'évaluation du SMR permet de déterminer si le médicament présente un intérêt clinique suffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale. Il s'apprécie indication par indication et sert à déterminer le taux de remboursement : SMR important (remboursement à 65% du prix du médicament), SMR modéré (remboursement à 30% du prix du médicament), SMR faible (remboursement à 15% du prix du médicament) et SMR inexistant (pas de SMR, pas de remboursement possible). Après avoir déterminé l'existence du SMR, la Commission de Transparence (CT) évalue l'ASMR du médicament. Cette évaluation de l'ASMR consiste à comparer le progrès thérapeutique apporté par le médicament aux moyens de prise en charge déjà disponible. Il s'apprécie indication par indication et sert d'indicateur au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour la fixation du prix du médicament qui sera négocié avec le laboratoire pharmaceutique.

Selon l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale, les décisions d'inscription, de taux de remboursement et de prix (donc le délai total d'accès au marché) sont prises dans un délai de 180 jours à compter de la demande(1). En pratique ce délai est rarement respecté, et selon une étude du Leem (Les Entreprises du Médicament), le délai d'accès au marché d'un médicament est en moyenne de 497 jours sur la période 2017-2020(2).

Pour faire face à ce délai qui peut représenter une perte de chance pour les patients, lorsque cela les empêche d'avoir accès à un traitement efficace, l'Etat français a mis en place un système d'accès dérogatoire. Ce système permet à certains médicaments d'être disponibles, dans des conditions bien particulières, avant l'AMM ou l'obtention du prix et du remboursement par la sécurité sociale. Ce fut notamment le cas pour le risankizumab, un anticorps monoclonal anti IL-23 utilisé dans la maladie de Crohn (MC). En effet, le risankizumab a pu bénéficier d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) dans la MC en France en avril 2021. Cet accès n'inclut plus de nouveaux patients depuis octobre 2022. Il a obtenu son AMM dans ladite indication en novembre 2022, mais n'est toujours pas remboursable à ce jour. Afin de remplir ses obligations réglementaires, de continuité de traitement, le laboratoire assure la disponibilité du traitement à tous les patients ayant été inclus dans l'accès compassionnel, et cela jusqu'à l'obtention du prix et remboursement.

Cette thèse portera sur le risankizumab dans la MC et consistera en une première partie présentant la MC (incidence de la maladie, facteurs de risques...), puis en un état des lieux des différents traitements et plus particulièrement une présentation du risankizumab, pour finir en une présentation du système d'accès dérogatoire dont bénéficie le risankizumab dans le traitement de la MC.

# I. La maladie de Crohn

---

## I.1. Présentation générale de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie invisible qui impacte très fortement la vie des patients. Elle évolue par poussées d'intensité et de durée variables, espacées par des phases dites de rémission qui sont asymptomatiques. Elle représente, avec la rectocolite hémorragique (RCH), les deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) les plus connues. Contrairement à la RCH qui ne touche que le colon et qui ne provoque qu'une inflammation superficielle, la MC touche tout le tube digestif (de la bouche à l'anus) avec une préférence pour l'iléon et le côlon. Elle provoque une inflammation et un épaississement de la paroi ainsi que des ulcères.

Il existe différentes formes de la MC avec des manifestations qui diffèrent d'une forme à l'autre. Cette différence de forme est déterminée par la localisation de la maladie(3) :

- La maladie de Crohn dite « colique pure » qui touche uniquement le colon. Elle se traduit le plus souvent par des diarrhées sanglantes et des maux de ventre.
- La maladie de Crohn dite « iléale pure » qui n'affecte que l'iléon, se traduit le plus souvent par des douleurs au niveau de la partie droite du bas ventre, des nausées et des diarrhées.
- La maladie de Crohn dite « œsophago-duodénale » qui touche l'œsophage et le duodénum, se manifeste le plus souvent par des remontés d'acide et des brûlures d'estomac.

En 2015, la France comptait plus de 120 000 patients atteints de la maladie de Crohn(4). Cette maladie touche de façon égale les femmes et les hommes. Le nombre de cas par an est en constante augmentation depuis 1950 et la maladie touche de plus en plus de jeunes. L'âge moyen de diagnostic de la MC est de 30 ans, avec 50% des patients entre 20 et 30 ans.

Les patients atteints par la maladie de Crohn disposent aujourd'hui de plusieurs traitements comme les corticoïdes, les anticorps monoclonaux et les anti-TNF (Tumor Necrosis factor : facteur de nécrose tumorale). Ces médicaments sont utilisés dans le but de soulager la maladie et non de la guérir ; car à ce jour, il n'y a aucun médicament qui permette de guérir de façon définitive la maladie de Crohn.

## I.2. Incidence de la maladie de Crohn

L'incidence de la maladie de Crohn dans le monde varie entre 0,7 et 14,6 pour 100 000 habitants. Une forte incidence est observée annuellement dans les pays développés, notamment en Amérique du Nord (entre 3,1 et 14,6) et en Europe occidentale (entre 0,7 et 9,8), alors qu'elle est basse dans les pays moins industrialisés. Un gradient Nord-Sud est généralement retrouvé dans les études d'incidence de la MC, même si on constate une augmentation de plus en plus importante de l'incidence de la MC dans les pays du sud au cours de ces dernières années. Ce gradient Nord-Sud a également été remarqué en France avec une incidence de la MC plus élevée dans les régions du Nord comme le Nord-Pas de Calais, la Picardie, la Champagne-Ardenne et la Lorraine alors qu'elle est basse dans les régions du Sud et de l'ouest comme la Nouvelle-Aquitaine, le Rhône-Alpes et la Bourgogne(5). Par rapport au reste du monde, la France se positionne en 5ème place avec une incidence de 6 cas pour 100 000 habitants(6).



Les premières données sur l'incidence des MICI en France ont été publiées en 1988. Cette année est marquée par la création du registre Epimad dans quatre départements du nord-ouest de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime) pour recueillir les données sur les nouveaux malades de MICI. Cette étude a inclus près de 6 millions d'habitants entre 1988 et 2014 et a permis d'enregistrer 19 266 nouveaux cas de MICI, dont 11 379 (59%) cas de MC, 7 206 cas de RCH (37%) et 681 cas de colite chronique indéterminée (4%). Une augmentation significative de l'incidence de la MC a été observée sur la période couverte par l'étude avec un passage de l'incidence de 5,3 à 7,6 pour 100 000 habitants.

Une augmentation significative de l'incidence des MICI a été observée chez les adolescents âgés de 10 à 16 ans, en particulier depuis 2003, avec une augmentation de plus de 4% par an pour la maladie de Crohn (Figure 1). En effet, entre 1988 et 2014 l'incidence de la MC chez les adolescents est passée de 4,2 à 9,5 pour 100 000. Dans la MC, 10% des malades étaient diagnostiqués avant l'âge de 17 ans, tandis que dans la RCH, ce chiffre était de 5% pour la même tranche d'âge. La fréquence des cas de MC chez les enfants a également augmenté, passant de 10,1% de tous les cas de MC en 1988 à 13,5% en 2014(7).

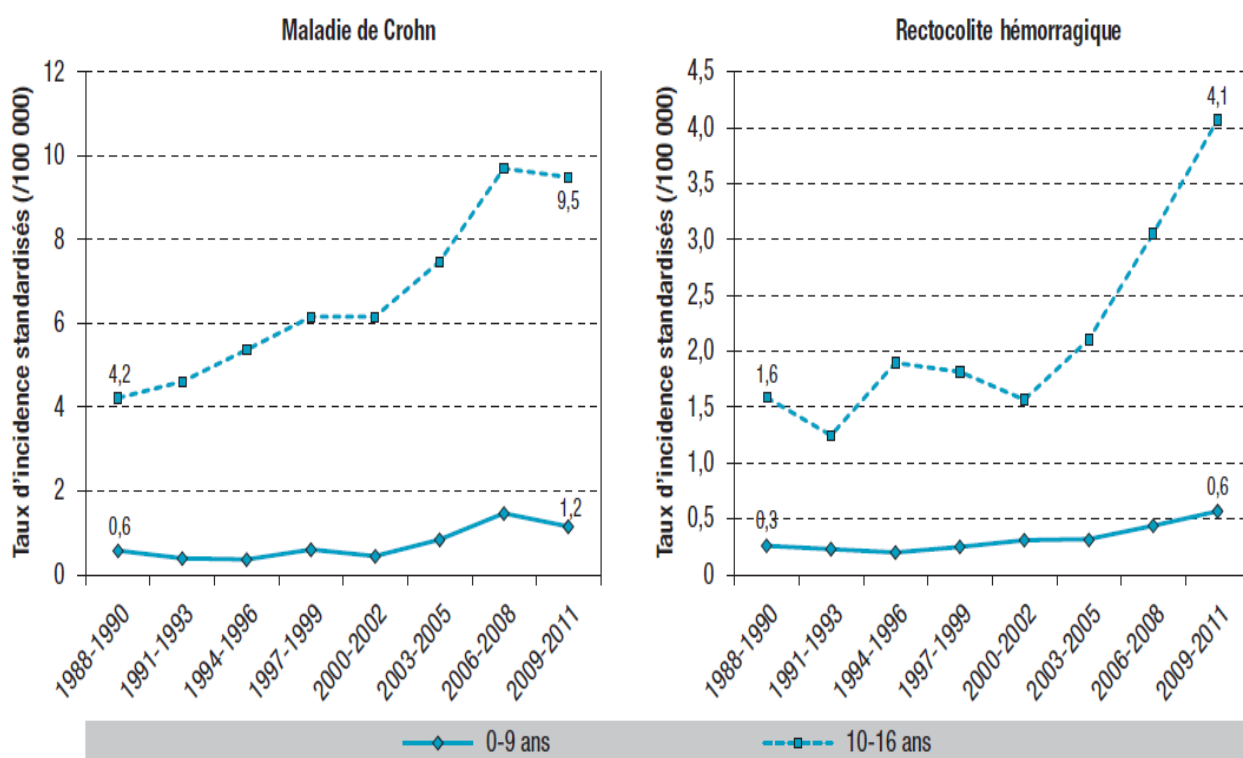


Figure 1: Évolution 1988-2011 de l'incidence de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique chez les enfants de moins de 10 ans et les adolescents âgés de 10 à 17 ans en population générale dans le nord-ouest de la France

### I.3. Les facteurs de risques

L'étiologie de la maladie reste à ce jour inconnue malgré de nombreuses hypothèses notamment sur les facteurs génétiques, les facteurs immunitaires, les facteurs environnementaux (tabac, agents infectieux...) ...

### **I.3.1. Facteurs génétiques**

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin caractérisées par une réponse immunitaire anormale dirigée contre la flore intestinale.

Des études ont montré que la MC a une composante génétique, avec un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Les facteurs génétiques jouent un rôle non seulement dans l'apparition de la maladie, mais aussi dans son phénotype. Les membres apparentés au premier degré des patients atteints de la maladie de Crohn ont un risque accru de développer la maladie, en particulier s'ils sont de la fratrie. De plus, le risque génétique est plus important lorsque la maladie commence à un jeune âge. Il existe également des formes familiales de la maladie, avec un risque relatif de 10 pour les apparentés au premier degré(8).

#### **I.3.1.1. Les mutations du gène CARD15**

Des études génétiques ont identifié plusieurs emplacements génétiques liés aux maladies inflammatoires de l'intestin, y compris la maladie de Crohn(9). Dans la MC, le principal gène de susceptibilité est le gène CARD15 situé sur le chromosome 16. Certaines mutations spécifiques de ce gène, comme les mutations de l'arginine [R] en tryptophane [W] en position 702 (R702W) ou de la glycine [G] en arginine [R] en position 908 (G908R) ou encore l'insertion de la base cytosine en position 1007 de l'ADN codant (Leu1007fsInsC) sont associées à une plus grande susceptibilité à la maladie. Ces mutations augmentent le risque de développer la maladie, en particulier chez les personnes homozygotes ou hétérozygotes composites(10). Cependant, d'autres facteurs génétiques et environnementaux peuvent également contribuer au développement de la maladie. Les variations de l'implication de CARD15 dans la maladie de Crohn sont observées entre les différentes populations, avec une moindre influence chez les populations asiatiques et afro-américaines par rapport à la population européenne. Environ 15 à 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn présentent l'une de ces mutations. Une étude récente a permis d'identifier un nouveau gène, situé sur le chromosome 1p31, qui semble avoir un effet protecteur contre le développement des MICI. Ce gène code pour le récepteur de l'interleukine-23 (IL-23R)

#### **I.3.1.2. Interleukine 23**

Une étude de Cho et al a examiné le rôle d'un gène appelé IL-23R dans la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, en se concentrant spécifiquement sur la MC localisée dans l'iléon. Ils ont comparé 547 patients atteints de MC iléale à 548 sujets témoins d'origine européenne non juive. L'objectif était de déterminer s'il y avait une association entre certaines variantes génétiques de l'IL-23R et le risque de développer la MC iléale. Les résultats de l'étude ont montré qu'un allèle rare de l'IL-23R, identifié par le polymorphisme génétique rs11209026 (c.1142G>A, p.Arg381Gln), était moins fréquemment présent chez les patients atteints de MC iléale que chez les sujets témoins. Cela suggère qu'il existe une association inverse entre cet allèle de l'IL-23R et le risque de MC iléale. De plus, d'autres variantes génétiques situées dans ou à proximité du gène IL23R ont également été associées à un risque accru de MC iléale(11).

Pour confirmer ces résultats, les chercheurs ont répliqué leurs analyses dans une cohorte indépendante de patients atteints de MC iléale d'origine juive et dans 883 familles où les parents et les enfants étaient atteints de MICI. Les résultats obtenus dans ces études

supplémentaires ont également montré une association entre l'IL-23R et la MC iléale, ainsi qu'avec la colite ulcéreuse chez les sujets non juifs.

En conclusion, cette étude met en évidence l'association entre des variantes génétiques de l'IL-23R et le risque de développer la MC iléale. Cependant, la fonction précise de l'IL-23R dans la pathogenèse des MICI reste encore à élucider. Ces résultats soulignent l'importance des facteurs génétiques dans la susceptibilité aux maladies inflammatoires de l'intestin et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre ces pathologies complexes.

### **I.3.2. Les facteurs environnementaux**

Dans l'étiologie de la MC, plusieurs facteurs environnementaux sont évoqués. Ces facteurs sont présentés par la figure 2. Dans cette thèse seuls le tabagisme et l'appendicectomie seront développés.

#### **I.3.2.1. Le tabagisme**

Si les études ont montré que le tabac protège contre la RCH, ce constat n'est pas le même pour la MC. Au contraire il a été démontré que les fumeurs ont deux fois plus de chance d'être atteints par la MC que les non-fumeurs(12). Le tabagisme aurait une influence sur la localisation de la MC : les patients souffrants de la MC et qui sont des fumeurs sont plus à risque de développer une forme iliaque qu'une forme colique ou iléocolique de la maladie(13). Le tabac serait également un des facteurs de gravité, de dégradation de la qualité de vie des patients et exercerait une influence sur le taux de rechute. En effet, une étude canadienne a montré que les femmes fumeuses étaient 4 fois plus susceptible de devoir subir une nouvelle intervention chirurgicale pour une récurrence de la maladie que les non-fumeuses(14).

#### **I.3.2.2. L'appendicectomie(15)**

L'appendicectomie est une opération chirurgicale qui consiste à retirer un appendice infecté. Plusieurs études ont été menées dans le but de déterminer l'existence ou non d'une relation entre l'appendicectomie et la survenue future d'une MC. Andersson et al. ont suivi les grandes cohortes suédoises pour le développement de la MC et ont noté un risque accru de maladie à la suite d'une appendicectomie, sauf pour les enfants ayant subi une appendicectomie avant l'âge de 10 ans, qui étaient moins susceptibles de développer la MC. Les personnes ayant développé la MC à la suite d'une opération pour une appendicite perforée présentaient une forme plus agressive, nécessitant une résection intestinale au moins deux fois plus fréquente que les autres.

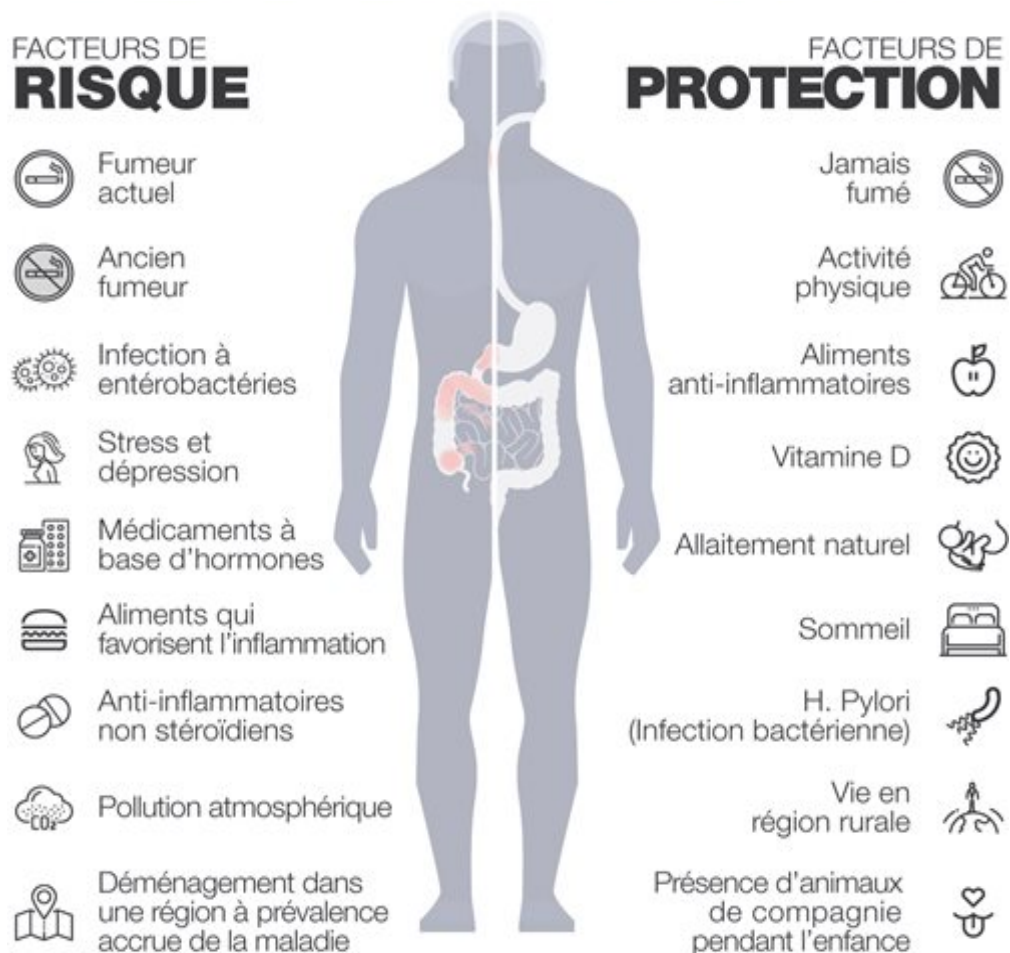


Figure 2 : les différents facteurs de risque et de protection environnementaux évoqués dans la maladie de Crohn(16)

## I.4. Histoire naturelle de la maladie de Crohn

### I.4.1. Évolution naturelle et complications

Les symptômes de la MC ne sont observés que lors des poussés et sont principalement les diarrhées, qui peuvent être sanglantes, et les douleurs abdominales. Ces symptômes entraînent généralement un isolement des patients du fait de leur fréquence (de 5 à 20 épisodes diarrhéiques par jour).

Les MICI entraînent généralement une malabsorption qui peut être responsable d'un état de fatigue, de fièvre, de l'apparition d'une anémie, de carence en vitamine et d'une fuite des protéines, pouvant aboutir à un état de dénutrition avec amaigrissement et œdèmes(4).

Bien que la MC soit une maladie de l'intestin avec des symptômes généralement localisés à ce niveau de l'abdomen, des manifestations extradiigestives peuvent également apparaître. En effet, 20% des patients présentent des manifestations extradiigestives comme une inflammation des articulations (arthrite), une inflammation oculaire (uvéite), ou un psoriasis(4). Ces manifestations extradiigestives sont fréquemment observées en cas d'atteinte du côlon.

Des complications peuvent survenir lors de la MC et être graves ou nécessiter une hospitalisation. Parmi ces complications, peuvent être citées(16) :

- La colite aiguë grave (CAG) : il s'agit d'une complication rare de la MC qui représente une urgence médico-chirurgicale car pouvant entraîner la mort du patient. Elle se caractérise par l'émission de selles sanglantes plus de 6 fois par jour, une anémie, un amaigrissement et une fièvre
- Les sténoses intestinales : ce sont des rétrécissements d'une partie de l'intestin en raison du tissu cicatriciel présent dans la paroi intestinale. Elles peuvent provoquer une occlusion. Cette obstruction intestinale se manifeste généralement par des ballonnements, des constipations et parfois des vomissements de matières fécales.
- Les perforations intestinales : elles sont dues à la fragilité des parois de l'intestin des patients atteints de MC. Cela peut provoquer une infection de la cavité de l'abdomen (péritonite) ou la formation d'abcès localisé.
- Les fistules anales : elles sont fréquemment présentes dans la MC. Ce sont des déchirures ou des plaies de la paroi de l'anus. Cela peut entraîner des douleurs et des saignements lors des selles. Elles disparaissent avec le temps.
- Le cancer colorectal : bien que le nombre de cancer colorectal associé à la MC représente une faible portion de l'ensemble des cancers de l'intestin, il existe un risque accru de développement de cancer colorectal chez les patients atteints de MC, notamment les atteintes au niveau du côlon. En effet par rapport à la population générale, le risque de développer un cancer colorectal est multiplié par 2,5 après 10 ans d'évolution de la maladie et de 5 après 30 ans d'évolution. Ce risque accru dépend de la sévérité de l'inflammation et augmente avec l'âge. Un dépistage systématique de ce cancer par coloscopie est mis en place chez les personnes qui souffrent de maladie de Crohn depuis plus de huit ans.(4)

#### **I.4.2. Le diagnostic de la maladie de Crohn**

A ce jour, il n'existe pas de test unique pour poser un diagnostic d'une MC. Le diagnostic résulte d'une combinaison d'évaluation clinique et des examens biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.

##### **I.4.2.1. Evaluation clinique**

L'évaluation clinique est généralement réalisée lors des phases de poussées. Durant cette phase, la maladie se manifeste par des symptômes peu spécifiques comme vu plus haut. De plus les manifestations cliniques diffèrent en fonction de la localisation et de la sévérité de la maladie.

Du fait de l'hétérogénéité du tableau clinique, le diagnostic de la maladie de Crohn est généralement retardé de plusieurs mois. La présence d'abcès ou de fissures au niveau de l'anus constituent un élément important pour le diagnostic de la MC. Ce diagnostic doit être confirmé par des examens complémentaires(17).

##### **I.4.2.2. Les examens complémentaires(18)**

Les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin présentent de façon générale des anomalies de la numération formule sanguine (NFS) telles qu'une anémie et une thrombocytose. Le taux de protéine C réactive (CRP : C-reactive protein) informe sur le niveau d'inflammation et est corrélé à la sévérité de la maladie de Crohn. Il est important de noter qu'un taux de CRP normal n'exclut en aucun cas la présence d'une MICI. Lorsque le taux de CRP n'est pas interprétable, le taux de sédimentation érythrocytaire (ESR : Erythrocyte sedimentation rate) est mesuré et son élévation est synonyme d'une inflammation. Ce taux

augmente avec l'activité de la MC, mais de manière moins précise que celui de la CRP dans l'inflammation intestinale de la maladie de Crohn.

Il est possible d'estimer le niveau de l'inflammation intestinale grâce aux marqueurs fécaux notamment par la calprotectine fécale (CF). Il a été démontré que la calprotectine fécale est le marqueur biologique le plus sensible de l'inflammation intestinale dans les MICI. Il permet de distinguer une maladie active d'une maladie inactive. Ce marqueur représente un atout majeur dans la pose du diagnostic de la maladie, mais permet également de surveiller l'efficacité des traitements. En effet, une diminution du taux de CF est révélatrice d'une diminution de l'inflammation intestinale. Le seuil de CF retenu par le consensus de l'Organisation Européenne de la MC et des colites (ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation) pour le diagnostic de MICI est de 150 µg/g de selles.

L'examen-clé pour poser le diagnostic est l'endoscopie digestive, en particulier la coloscopie. Elle consiste à introduire un tube souple muni d'une petite caméra et d'une lampe par l'anus, afin de permettre l'observation de la paroi intestinale et de prélever des échantillons pour des biopsies. Les biopsies peuvent révéler la présence de granulomes, ce qui est quasi spécifique de la maladie de Crohn. Dans certains cas, une endoscopie supplémentaire peut être nécessaire pour examiner d'autres parties du système digestif, comme l'œsophage, l'estomac et le duodénum.

En cas de suspicion de MC avec un bilan endoscopique normal, une exploration de l'intestin grêle par vidéocapsule endoscopique (VCE) doit être utilisée. Le patient avale une capsule contenant une petite caméra qui capture des images de tout l'intestin grêle, ce qui permet d'explorer cette partie non visualisée par les endoscopies traditionnelles. Lorsque la VCE est contre-indiquée, notamment lorsque le patient présente une sténose, il est nécessaire de réaliser au préalable soit une entéro-IRM, soit une capsule *Patency* pour éviter un blocage. La capsule *Patency* est une capsule auto-soluble capable d'être détectée au niveau de l'abdomen. Elle se délite au bout de 48h et peut alors franchir la sténose.

Des examens radiologiques tels que l'IRM ou le scanner abdominal peuvent être demandés pour détecter la présence de fistules ou d'abcès. L'échographie abdominale et les radiographies de l'intestin grêle avec un produit de contraste peuvent également être utilisées pour rechercher des fistules ou des rétrécissements de l'intestin.

### **I.4.3. Classification de la maladie de Crohn(19)**

L'activité de la maladie de Crohn est généralement mesurée de façon clinique et est classée de légère à sévère. Les scores les plus utilisés pour ce classement sont :

- Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index : indice d'activité de la maladie de Crohn) : il évalue l'activité de la MC sur 7 jours. Il représente le score d'activité le plus utilisé dans les essais cliniques. Ce score prend en compte le nombre de selles liquides, les douleurs abdominales, le bien être des patients... Cependant son utilisation est compliquée en pratique quotidienne.
- L'indice de Harvey-Bradshaw (HBI : Harvey-Bradshaw Index) : il est le deuxième indice le plus utilisé. Il prend en compte plus ou moins les mêmes critères que le CDAI. Il est plus facile à utiliser en pratique quotidienne, le recueil des données se faisant lors de la consultation mais des fluctuations importantes peuvent être observées d'un jour à l'autre. Il est étroitement corrélé au CDAI.

En fonction de ces 2 scores, l'activité de la MC est classée comme suite :

- Activité minimale : CDAI entre 150 et 220. HBI entre 4 et 8
- Activité modérée : CDAI entre 220 et 450. HBI entre 8 et 12
- Activité sévère : CDAI > 450. HBI > 12

Les critères pris en compte par ces deux indices d'activité de la MC sont mentionnés sur les figures suivantes :

Date [ \_\_ / \_\_ / \_\_ ]

Initiales patient

|\_|-|\_|\_|/|\_|\_|

**Recueil du CDAI**  
**(À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)**

*Calcul du CDAI :* les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

**LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT**

**1. Nombres de selles liquides ou très molles :** [ ] [ ] [ ] [ ]  $\times 2 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]

**2. Douleurs abdominales :** [ ] [ ] [ ]  $\times 5 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

**3. Bien être général :** [ ] [ ] [ ]  $\times 7 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

**4. Autres éléments liés à la maladie :** [ ] [ ]  $\times 20 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- arthrite, arthralgie
- iritis, uvéite
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,
- stomatite aphteuse
- fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal
- autre fistule
- fièvre > 38°C dans la dernière semaine

**5. Prise d'anti-diarrhéiques :** [ ] [ ]  $\times 30 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0 = non; 1 = oui)

**6. Masse abdominale :** [ ] [ ]  $\times 10 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

**7. Hématocrite :** Hématocrite = [ ] [ ] [ ] %  
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [ ] [ ] [ ]  $\times 6 =$  [ ] [ ] [ ]  
Femmes : 42 - Hte = [ ] [ ] [ ]

**8. Poids :**  
Poids théorique\* [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] - Poids actuel [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  $\times 100 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  $\times 1 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
Poids théorique\* [ ] [ ] [ ] [ ]

---

**TOTAL** **CDAI =** [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

\* Les chiffres avec virgule seront arrondis :  
- au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est  $\geq 5$   
- au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est  $< 5$

Figure 3 : Fiche de recueil CDAI



Initiales du patient : [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ]

N° du patient : [ ] [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

**Score de Harvey-Bradshaw :**

Bien être général	<input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	[ ] [ ]
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	[ ] [ ]
Selles liquides (nombre par jour)		[ ] [ ] [ ]
Masse abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	[ ] [ ]
Signes extradiigestifs : (1 point par item présent) Arthralgie, Uveïte, Keratite, Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes bucaux, fissure anale, fistule, abcès		[ ] [ ]
Total Score		[ ] [ ] [ ]

Réf : Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1:514.

Figure 4 : Fiche de recueil HBI

## II. La prise en charge

---

### II.1. Les différentes classes thérapeutiques

Les traitements actuels de la MC permettent d'éliminer les symptômes sur de longues périodes et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients. Ils préviennent l'apparition des poussées et prolongent les phases de rémission en favorisant la cicatrisation des lésions du tube digestif. Dans l'arsenal thérapeutique de la MC, on distingue les traitements utilisés pour induire la rémission et les traitements de maintien de la rémission.

La prise en charge de la MC est coordonnée par une équipe pluridisciplinaire composée le plus souvent du médecin traitant, d'un gastroentérologue et en fonction des cas d'un radiologue, d'un ophtalmologiste, d'un rhumatologue, d'un diététicien, d'un psychologue ou d'un psychiatre.

Les objectifs généraux de la mise en place d'un traitement(20) sont de :

- Soigner les poussées de la maladie de Crohn et obtenir la cicatrisation de la muqueuse digestive à l'endoscopie ;
- Prévenir les rechutes ;
- Éviter la chirurgie ;
- Maintenir un bon état nutritionnel (notamment si c'est un enfant qui est atteint, pour permettre une croissance satisfaisante), souvent perturbé par la maladie de Crohn ;
- Assurer un soutien psychologique et améliorer la qualité de vie ;
- Informer le patient et ses proches.

Le gastroentérologue met en place un traitement en prenant en compte l'activité de la maladie, sa sévérité, l'extension des lésions, la présence ou non de complications, les facteurs de risque de récives, le terrain et la compréhension du traitement par le patient(21) :

- Pour la MC à localisation iléale ou iléocolique d'activité légère ou modérée avec absence de complication majeure, le budésônide, un médicament de la famille des corticoïdes d'action locale est prescrit en première intention. Il est moins efficace qu'un traitement à base de corticoïde conventionnel mais il présente moins d'effets indésirables. En absence d'induction de la rémission dans un intervalle de 4 à 8 semaines, le budésônide est substitué par une corticothérapie systémique à la dose de 1mg/kg par jour. En cas d'échec d'obtention de la rémission par la corticothérapie systémique, une prise en charge en milieu hospitalier est réalisée avec un traitement associant des corticoïdes à l'azathioprine et à un anti-TNF, voire au védolizumab ou à l'ustekinumab. Lorsque la rémission est finalement induite, le patient reçoit un traitement de maintien à base d'azathioprine et/ ou d'un anti-TNF
- Pour la MC à localisation colique étendue d'activité légère ou modérée avec absence de complication majeure, une corticothérapie systémique est indiquée en première intention pour induire la rémission. En cas d'efficacité de cette corticothérapie, un traitement de maintien de rémission est mis en place à base d'azathioprine et/ou d'anti-TNF. En cas d'échec, une prise en charge hospitalière est réalisée avec une association de corticoïdes, d'azathioprine et d'anti-TNF, voire de védolizumab ou d'ustekinumab. Lorsque la rémission est finalement induite, le patient reçoit un

traitement de maintien à base d'azathioprine et/ ou d'un anti-TNF. Le budésonide n'est pas indiqué pour la MC de forme colique

- Pour la MC d'activité sévère ou avec des complications ou de forme étendue de l'intestin grêle, le traitement d'induction de rémission consiste à une prise en charge en milieu hospitalier avec un traitement associant des corticoïdes à l'azathioprine et à un anti-TNF, voire au védolizumab ou à l'ustekinumab. Le traitement de maintien est le même que dans les autres localisations

En cas d'échec de l'induction par des traitements médicamenteux, un traitement chirurgical est à envisager.

La figure suivante résume le schéma de prise en charge médicamenteuse de la maladie de Crohn(21).



Figure 5 : Résumé du schéma thérapeutique de la MC

## **II.1.1. Budésonide dans la maladie de Crohn(22)**

### **II.1.1.1. Présentation du budésonide**

Le budésonide est un glucocorticoïde ayant pour particularité d'avoir une action essentiellement locale, limitée à l'intestin. Il entraîne moins d'effets indésirables que les corticoïdes systémiques du fait de sa faible diffusion dans la circulation sanguine. Il se présente sous forme de gélule de 3 mg, contenant des granules gastro-résistants. Ces gélules sont conçues pour libérer la substance active au niveau de l'iléon et du côlon ascendant ou du côlon droit. Les gélules ne doivent ni être ouvertes, ni mâchées lors de la prise du médicament.

Le mécanisme d'action exacte du budésonide dans le traitement de la MC n'a toujours pas été entièrement élucidé. Les études pharmacologiques et les essais cliniques suggèrent une mode d'action qui repose principalement sur un effet local au niveau de l'intestin. A des doses cliniquement équivalentes aux glucocorticoïdes systémiques, le budésonide entraîne une inhibition significativement moindre de l'axe hypothalamo--hypophyso-surrénalien et a moins d'influence sur les marqueurs inflammatoires.

Le budésonide est indiqué en traitement d'induction de la rémission chez des patients adultes (à partir de 18 ans) atteints d'une MC active d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant. Il n'est pas efficace chez les patients dont la MC est localisée dans le tractus gastro-intestinal supérieur (les manifestations extra-digestives ne sont donc pas traitées lors de la prise du budésonide). Il est prescrit à une posologie recommandée de 9 mg/j en une seule prise le matin, pour une durée de traitement limitée à 8 semaines.

ENTOCORT®, l'une des spécialités autorisées en France, est également indiqué dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn chez les patients adultes (pour une durée maximale de 9 mois). Pour cette indication, ENTOCORT® est utilisé dans l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur et constitue un moyen de substitution de la prednisolone chez les patients corticodépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent. Il est prescrit à une posologie recommandée de 6 mg/j en une seule prise le matin(23).

Le budésonide étant un corticoïde, l'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive selon la prescription du médecin.

### **II.1.1.2. Les effets indésirables**

Le budésonide présente des effets indésirables classiques des glucocorticoïdes administrés par voie orale. Ces effets apparaissent surtout lorsque la dose est importante et lors de grandes durées de traitement. Cependant, les essais cliniques ont montré que la fréquence des effets indésirables de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec le budésonide comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes. Cela est dû au fait que 90% du médicament est détruit lors de son passage hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec ce médicament sont : le syndrome de cushing, les troubles de l'humeur, l'irritabilité, les troubles de la vue, l'éruption cutanée, les œdèmes des jambes, l'ostéoporose...(24)

## II.1.2. Les autres corticoïdes

### II.1.2.1. Présentation

Les corticoïdes sont une grande famille d'anti-inflammatoire stéroïdien. Ils sont indiqués dans les maladies inflammatoires dont la maladie de Crohn. Les études ont montré que les corticoïdes permettent une régression rapide des symptômes de la MC dans 60 à 90% des cas. Les corticoïdes systémiques les plus utilisés dans la MC sont(25):

- Prednisone (CORTANCYL® (forme orale))
- Prednisolone (SOLUPRED® (forme orale))
- Bétaméthasone (CELESTENE® (forme injectable), BETNESOL® (solution rectale))
- Acétate d'hydrocortisone (COLOFOAM® (forme injectable)) : il est utilisé uniquement dans le traitement de la MC colique.

Les corticoïdes d'action systémique sont plus efficaces que le budésonide. Ils sont indiqués dans le traitement de poussées de la MC. La posologie utilisée pour le traitement de la MC varie en fonction du type de corticoïde, de la localisation et de la sévérité de la maladie. Le schéma thérapeutique le plus souvent utilisé dans la MC sévère où les corticoïdes systémiques sont indiqués en première intention est(26) :

- Une initiation du traitement avec 40 à 80 mg de prednisone ou de prednisolone pendant une période maximale de 3 semaines.
- Une diminution de la posologie par palier de 5mg ou de 10mg par semaine une fois l'effet thérapeutique obtenu.

La durée générale du traitement par corticoïde est de 3 mois maximum incluant la phase de décroissance de dose. Cette courte durée est due aux nombreux effets indésirables des corticoïdes et au risque de corticodépendance des patients. En effet chez certains patients, il devient impossible de diminuer la dose de corticoïdes en dessous d'un certain seuil dans les 3 mois de corticothérapie. Chez d'autres patients, une rechute est observée dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie. Dans ces deux cas on parle de corticodépendance des patients. Ce phénomène est constaté chez 30% des patients sous corticothérapie dans la maladie de Crohn.

Une corticorésistance peut également apparaître chez les patients et correspond à la persistance d'une maladie active, malgré l'utilisation de corticoïdes pendant 4 semaines.

Dans les deux cas (corticodépendance et corticorésistance), un changement de traitement par un immunosuppresseur est réalisé(25).

### II.1.2.2. Mécanisme d'action des corticoïdes d'action systémique(27)

Dans l'organisme humain, la faible portion de corticoïdes libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive et se lie aux récepteurs cytoplasmiques. En se liant à leurs récepteurs, les corticoïdes vont avoir une action sur les cytokines pro-inflammatoires. En effet, ils inhibent fortement la transcription des cytokines intervenant dans l'inflammation comme : IL1, TNF $\alpha$ , interféron-gamma, IL3, IL4, IL5, IL6, et IL8.

Les corticoïdes induisent également la synthèse de lipocortine-1 au niveau des leucocytes. La lipocortine-1 inhibe la phospholipase A2 et entraîne ainsi une diminution de la synthèse de

l'acide arachidonique. Cette baisse de la production de l'acide arachidonique a pour conséquence une inhibition de la synthèse des lipides eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes...) qui interviennent dans la cascade de réponse inflammatoire.

### II.1.2.3. Les effets indésirables(28)

Les effets indésirables recueillis lors de la prise en charge de la MC par les corticoïdes systémiques sont divers et multiples. Plus le traitement est maintenu longtemps à des posologies élevées, plus le risque de survenue d'un effet indésirable augmente.

Le tableau suivant détaille certains effets indésirables observés sous corticoïdes.

Tableau 1 : Quelques effets indésirables des corticoïdes (28)

Type d'effet indésirable	Exemple
Modifications de l'apparence et de la peau	Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque, acné, vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies
Effets osseux	Ostéoporose, ostéonécrose, retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant
Effets oculaires	Cataracte, glaucome

### II.1.3. Azathioprine (IMUREL®)(29)

#### II.1.3.1. Présentation

L'azathioprine est un immunosuppresseur dont l'activité est de réduire l'immunité excessive dans certaines maladies inflammatoires. Il est indiqué dans la MC d'intensité modérée à sévère chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants, ou pour lesquels un traitement utilisant de fortes doses de corticoïdes n'a pas suffi à provoquer une rémission(30). L'un des inconvénients majeurs de l'azathioprine est un long délai d'apparition de l'effet thérapeutique, qui ne se manifeste qu'au bout de quelques semaines ou de quelques mois (en moyenne 3 mois) (25). Il est donc pas utilisable en cas d'urgence.

L'azathioprine se présente sous forme de comprimé et de poudre pour solution injectable dont la posologie diffère en fonction du poids, de la réponse clinique et de la tolérance hématologique du patient. Il est prescrit chez l'adulte mais également chez l'enfant à une posologie générale de 1 à 3 mg/kg/j sans dépasser 150 mg/j. Un arrêt du traitement est envisagé en cas d'absence d'efficacité dans un délai de 6 mois.

#### II.1.3.2. Mécanisme d'action(29)

Le mécanisme d'action de l'azathioprine n'a actuellement pas encore été totalement élucidé. L'azathioprine est une substance proactive qui est rapidement métabolisée dans l'organisme

en un dérivé méthyl-nitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue et en 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est transformée en thio-analogues de la purine dans la cellule. La 6-MP agit en empêchant le métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

### II.1.3.3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus rapportés lors de l'utilisation de l'azathioprine sont de nature hématologique et gastro-intestinale. Ces effets sont dose-dépendants et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les manifestations hématologiques, les plus observées, touchent plus particulièrement les globules blancs et plus rarement les plaquettes et les globules rouges. Parmi ces manifestations, peuvent être cités la leucémie, la myélosuppression, la thrombopénie, l'anémie, l'agranulocytose, la pancytopenie, l'aplasie médullaire...

Il existe des patients prédisposés à une myélotoxicité car présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase (TPMT), ou une insuffisance rénale ou hépatique. La survenue des manifestations hématologiques est plus fréquente chez ces patients. En effet l'azathioprine est transformé rapidement dans l'organisme en 6-MP qui possède elle-même 3 différentes voies de métabolisme(31) :

- La première voie est influencée par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPT) : elle permet la synthèse des 6-thioguanines nucléotides (6-TGN) qui sont les métabolites actifs de l'azathioprine. Ces molécules s'accumulent dans les érythrocytes.
- La seconde voie est sous la dépendance de la TPMT qui transforme la 6-MP en 6-méthylmercaptopurine (6-MMP). Un déficit de cette voie entraîne une surproduction des 6-TGN, responsable de la myélotoxicité de l'azathioprine. A l'inverse une suractivité de cette voie entraîne une faible production des 6-TGN et donc une activité et une efficacité faible de l'azathioprine.
- La troisième voie de la xanthine oxydase (XO) conduit à l'acide 6-thiourique, métabolite inactif éliminé par voie rénale.

Ces manifestations hématologiques sous azathioprine peuvent être réduites par la détermination du génotypage TPMT avant le début du traitement. L'azathioprine est à éviter de façon définitive chez les patients présentant un déficit complet de la TPMT.

Ces effets hématologiques apparaissent chez certains patients dès le premier jour du traitement. Pour cela une surveillance de la NFS est mise en place toutes les semaines pendant les quatre premières semaines, puis tous les mois jusqu'au 3ème mois, puis de façon trimestrielle pendant toute la durée du traitement. Les valeurs limites des NFS et les actions à mener sont répertoriés dans le tableau suivant(30).



Tableau 2 : Interprétation des résultats de NFS lors d'un traitement à base d'azathioprine

Valeurs limites de NFS	Conseils aux patients
Globules blancs (leucocytes) < 3000/ml	<p>Appelez votre médecin pour décider ou non d'un changement de posologie</p> <p>Si vous ne parvenez pas à le joindre, vous pouvez interrompre l'azathioprine en attendant sa réponse</p>
Polynucléaires neutrophiles < 1500/ml	
Lymphocytes < 600/ml	
Plaquettes (thrombocytes) < 100.000/ml	
Hémoglobine < 10 g/dl	
Globules blancs (leucocytes) < 1500/ml	<p><b>Arrêtez immédiatement l'azathioprine</b></p> <p>Appelez impérativement votre médecin notamment pour qu'il vous prescrive une surveillance biologique adaptée, et dans tous les cas avant de tenter de reprendre le traitement</p>
Polynucléaires neutrophiles < 1000/ml	
Lymphocytes < 200/ml	
Plaquettes (thrombocytes) < 70.000/ml	
Hémoglobine < 8 g/dl	

D'autres manifestations sont également à signaler et sont répertoriées dans le tableau suivant(29).

Tableau 3 : Effets indésirables de l'azathioprine

Types de manifestations	Les plus fréquentes
Tumeurs bénignes et malignes	Tumeurs incluant lymphome malin non hodgkinien, cancer cutané...
Affections du système immunitaire	Manifestations d'hypersensibilité (hypotension, vertiges, nausées, vomissements...)
Affections gastro-intestinales	Nausées, pancréatite...
Affections hépato-biliaires	Cholestase et altération de la fonction hépatique, hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique, ictère...
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie

#### II.1.4. Anti-TNF- $\alpha$

Le facteur de nécrose tumorale alpha est une cytokine produite par des cellules du système immunitaire, dont les macrophages et les monocytes, en réponse à une infection ou à la présence d'une cellule tumorale. Il possède une activité intrinsèque pro-inflammatoire et participe à la régulation d'autres médiateurs inflammatoires comme les interleukines 1 et 6. Une forte production de TNF- $\alpha$  a été observée dans certaines maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la MC...(32) Afin de lutter contre cette production anormale, des médicaments inhibiteurs du TNF- $\alpha$  ont été développés. Ils sont communément appelés les anti-TNF- $\alpha$ .

Les anti-TNF- $\alpha$  font partie des médicaments de biothérapie qui ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. Ils sont utilisés dans les indications suivantes (33) :

- Dermatologie : psoriasis
- Rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite juvénile idiopathique
- Gastroentérologie : MC, RCH
- Ophtalmologie : Uvéite

Dans les pathologies ci-dessus, les anti-TNF- $\alpha$  sont réservés aux formes sévères, en cas d'échec des traitements de fond classiques.

Il existe à ce jour 5 anti-TNF- $\alpha$  (influximab, adalimumab, étanercept, certolizumab et golimumab) autorisés en France. Parmi ces 5 anti-TNF- $\alpha$ , seuls deux ont une indication dans la maladie de Crohn : adalimumab et influximab.

##### II.1.4.1. Adalimumab (HUMIRA®)(34–37)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit grâce à la biotechnologie. Il inhibe de façon spécifique la protéine TNF- $\alpha$ . Il est utilisé chez l'enfant et chez l'adulte

- Chez l'enfant et l'adolescent :

L'adalimumab est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. La posologie recommandée varie en fonction du poids du patient et est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Posologie d'HUMIRA® chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2</li> </ul> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, et sachant que le risque d'évènement indésirable peut être plus important avec une dose d'induction plus élevée, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2</li> </ul>	20 mg toutes les 2 semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2</li> </ul> <p>S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, et sachant que le risque d'évènement indésirable peut être plus important avec une dose d'induction plus élevée, la posologie suivante peut être utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2</li> </ul>	40 mg toutes les 2 semaines

Les patients présentant une réponse insuffisante, à la posologie recommandée, peuvent bénéficier d'une dose supplémentaire de 20 mg de produit toutes les semaines s'ils font moins de 40kg et de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines si les patients font plus de 40kg. Après 12 semaines de traitement, la poursuite du traitement chez un patient qui ne présente pas de réponse thérapeutique est à reconsidérer.

- Chez l'adulte :

L'adalimumab est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. Comme en pédiatrie, la posologie chez l'adulte est recommandée et est composée de doses d'induction et d'entretien. La posologie d'induction est soit de 160 mg à la semaine 0 (S0), suivie de 80mg après 2 semaines (S2), ou soit 80 mg à S0 et 40 mg à S2. Après une réponse clinique à l'induction, la posologie d'entretien est de 40 mg toutes les deux semaines. En cas de diminution de l'efficacité du traitement pendant la phase d'entretien, les patients peuvent bénéficier d'une dose supplémentaire de 40 mg toutes les semaines ou de 80 mg toutes les deux semaines. Après 12 semaines de traitement sans réponse, un arrêt du traitement doit être envisagé.

#### II.1.4.2. Infliximab(38–41)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin (75% humain et 25% murin) de type IgG1 produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. Il inhibe de façon spécifique le TNF- $\alpha$ . Il est indiqué chez l'enfant et chez l'adulte.

- Chez l'enfant

L'infliximab est indiqué dans le traitement de la MC active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première

intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. L'infliximab a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur. La posologie est de 5mg/kg en perfusion intraveineuse à S0, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux S2 et S6, puis toutes les 8 semaines. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui n'ont pas présenté de réponse thérapeutique lors des 10 premières semaines.

- Chez l'adulte

L'infliximab est indiqué dans le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Il est aussi indiqué dans le traitement de la MC active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

La posologie est de 5mg/kg en perfusion intraveineuse à S0, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux S2 et S6, puis toutes les 8 semaines. Une interruption de traitement doit être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu aux 2 premières doses du traitement (S0 et S2) dans le cadre du traitement d'une MC active, modérée à sévère. Pour le traitement d'une MC active fistulisée, cette interruption de traitement est à envisager après les 3 premières doses (S0, S2 et S6). Lorsque les signes et les symptômes de la maladie réapparaissent, une dose de 5 mg/kg de l'infliximab doit être administrée 16 semaines après la dernière perfusion. En cas de reprise après interruption de traitement pendant la phase d'entretien, une seule dose (5 mg/kg) d'infliximab est nécessaire pour la réinitialisation et est suivie de la dose d'entretien selon les recommandations décrites ci-dessus.

#### **II.1.4.3. Effets indésirables(34)**

L'un des effets indésirables les plus observés dans l'utilisation des anti-TNF- $\alpha$  est l'infection. En effet, l'inhibition du TNF- $\alpha$ , une molécule qui participe à la défense de l'organisme contre les agents infectieux, augmente le risque d'infection. Les cas d'infection les plus rapportés sont les infections des voies respiratoires (pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique), les infections systémiques (candidose, grippe), les infections intestinales, les infections cutanées et des tissus mous (cellulite, impétigo, fasciite nécrosante, zona...) ... D'autres effets indésirables comme des réactions au site d'administration, l'hypertension, l'asthme, les céphalées, les douleurs abdominales... peuvent également être observés au cours d'un traitement de la MC par un anti- TNF- $\alpha$ .

#### **II.1.5. Védolizumab(42)**

##### **II.1.5.1. Présentation**

Le védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Il se fixe de façon spécifique à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. Il empêche la liaison des lymphocytes à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1). Cela entraîne une diminution de l'inflammation au niveau du tractus gastro-intestinal. Grâce à ce mécanisme d'action, le védolizumab est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF.

La posologie recommandée du védolizumab dans la MC est de 300 mg par perfusion intraveineuse à S0, S2 et S6 puis toutes les 8 semaines. Les patients n'ayant pas présenté de réponse lors des 3 premières doses peuvent bénéficier d'une administration par voie intraveineuse à S10 puis toutes les 8 semaines à partir de S14. Une interruption de traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse à S14.

### **II.1.5.2. Effets indésirables**

Le védolizumab, par son mécanisme d'action, empêche la migration des lymphocytes au niveau de leurs sites d'action. Cela entraîne donc une augmentation du risque infectieux. En effet les effets indésirables les plus rapportés lors de l'utilisation du védolizumab sont les infections (la rhinopharyngite, les infections des voies aériennes supérieures, la bronchite, la grippe et la sinusite. D'autres effets sont également rapportés comme la céphalée, les nausées, la pyrexie, la fatigue, la toux et l'arthralgie.

### **II.1.6. Upadacitinib (RINVOQ®)(43,44)**

#### **II.1.6.1. Présentation**

L'upadacitinib est inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases. Il inhibe particulièrement les JAK1 et JAK/3h. L'upadacitinib entraîne ainsi une diminution de la synthèse des interleukines et des interférons. Il est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique. Il est actuellement le seul inhibiteur de JAK à être indiqué dans le traitement de la MC.

La posologie de l'upadacitinib dans la MC est composée de doses d'induction et de doses d'entretien.

#### **\*Induction**

La dose d'induction recommandée d'upadacitinib est de 45 mg par voie orale une fois par jour pendant 12 semaines. Un traitement d'induction prolongé pendant 12 semaines supplémentaires à la dose de 30 mg une fois par jour peut être envisagé en cas d'absence de réponse thérapeutique après le traitement d'induction initiale de 12 semaines. Pour les patients ayant bénéficiés de ces doses supplémentaires, un arrêt de traitement doit être considéré en cas d'absence de réponse à la fin des 24 semaines d'induction.

#### **\*Entretien**

Selon les caractéristiques des patients, la dose d'entretien recommandée est de 15 mg ou 30 mg, par voie orale, une fois par jour :

- En cas un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne, la dose recommandée est de 15 mg par jour.
- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients ayant un fort retentissement de la maladie et qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, d'EICM et de tumeur maligne ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.
- La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

- La posologie d'entretien pour les patients âgés de 65 ans et plus est de 15 mg une fois par jour.

Pour les patients traités par un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4, la dose d'induction recommandée est de 30 mg une fois par jour et la dose d'entretien recommandée est de 15 mg une fois par jour.

### **II.1.6.2. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus rapportés dans le traitement à base d'upadacitinib sont les infections, en particulier les infections des voies respiratoires supérieures. En effet l'upadacitinib augmenterait le risque d'infection bactérienne, virale, fongique et opportuniste. L'infection grave le plus fréquemment rapporté dans le cadre du traitement de la MC est la pneumonie.

Sur le plan biologique, une diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges peut être observé lors de la prise d'upadacitinib. Il a également un impact sur le bilan lipidique. Un suivi biologique par NFS est recommandé avant l'instauration du traitement puis au plus tard 12 semaines après l'instauration puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. De même un contrôle du bilan lipidique est recommandé 12 semaines après le début du traitement.

### **II.1.7. Ustekinumab (STELARA®)**

#### **II.1.7.1. Présentation**

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  entièrement humain. Il est produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant. C'est un inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23. Il a obtenu une AMM européenne (autorisation centralisée par l'EMA) en novembre 2016 et représente le premier inhibiteur d'interleukine à être commercialisé en France dans la maladie de Crohn(45). Il est donc indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel (corticoïdes et immunosuppresseurs) ou par anti-TNF $\alpha$  ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements(46).

STELARA® se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse. Chaque flacon de cette forme contient 130 mg d'ustekinumab pour 26 ml de solution soit 5mg/ml. Il existe également des présentations sous forme de solution injectable en seringue préremplie ou non. Cette dernière forme est destinée à une administration par voie sous-cutanée.

La posologie du STELARA® dans la MC est composée de doses d'induction et d'entretien(46).

#### **\*Induction**

La phase d'induction est composée d'une dose unique. Elle doit être réalisée en perfusion intraveineuse sur une période d'au moins une heure. Cette dose varie en fonction du poids corporel des patients. La dose recommandée est d'environ 6mg/kg. Le tableau 5 récapitule la posologie du STELARA®.

#### **\*Entretien**

Huit semaines après l'initiation intraveineuse du traitement, le patient reçoit la première dose administrée par voie sous-cutanée de STELARA® 90 mg. Une administration toutes les 12

semaines est ensuite recommandée à la même dose (90mg) par la même voie (voie sous-cutanée).

En cas d'absence de réponse ou de réponse insuffisante 8 semaines après la première administration sous-cutanée, une deuxième administration par la même voie peut être réalisée. A 8 semaines de cette deuxième injection, si le patient présente une réponse clinique, alors il continue son traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

Un patient recevant une administration, toutes les 12 semaines, peut présenter un échappement thérapeutique après une réponse initiale. Dans ce cas, il peut bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines.

Un arrêt du traitement peut être envisagé lorsque aucun signe de bénéfice thérapeutique n'est montré chez un patient au bout de 16 semaines après la dose d'induction intraveineuse ou de 16 semaines après passage à l'administration d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines.

Tableau 5 : Dose intraveineuse initiale de STELARA(46)

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

### II.1.7.2. Mécanisme d'action(46)

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain donc conçu pour reconnaître une cible spécifique. Dans l'organisme humain, cette cible est la sous-unité protéique 40. Cette sous-unité protéique est commune pour les interleukines IL-12 et IL-23 qui participent à l'activité inflammation. L'ustekinumab se fixe à la p40 et empêche cette dernière de se lier au récepteur protéique l'IL-12Rb1 exprimé à la surface de cellules immunitaires.

L'ustekinumab exerce son effet thérapeutique en inhibant l'activité biologique des IL-12 et IL-23. Cette inhibition entraîne une diminution de l'inflammation et donc une diminution des symptômes de la MC.

L'ustekinumab ne se fixe que sur les IL-12 et IL-23 libres c'est-à-dire qui ne sont pas encore liés à leurs récepteurs cellulaires. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23.

### II.1.7.3. Effets indésirables

Grâce à son mécanisme d'action très sélectif, l'ustekinumab est généralement bien toléré. Parmi les effets indésirables les plus signalés peuvent être cités les vertiges, les céphalées, les nausées...

A ces spécialités pharmaceutiques utilisées dans le traitement de la MC, s'est rajouté un deuxième inhibiteur d'interleukine 23 : le risankizumab.

## **II.2. Le risankizumab (SKYRIZI®) dans la maladie de Crohn**

### **II.2.1. Présentation(47)**

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1). Il est produit grâce à des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. SKYRIZI® a obtenu une autorisation d'accès compassionnel (AAC) en avril 2021 et une autorisation de mise sur le marché européen en novembre 2022, dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie. SKYRIZI® devient ainsi le seul inhibiteur spécifique de l'interleukine 23 à être actuellement autorisé dans le traitement de la MC.

SKYRIZI® se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV). Chaque flacon contient 600mg de risankizumab dans 10 ml de solution soit (60 mg/ml). Une présentation en solution injectable de 360 mg en cartouche est envisagée pour la commercialisation après le remboursement du médicament. Cette forme sera réservée pour une utilisation sous-cutanée. Chaque cartouche contiendra 360 mg de risankizumab dans 2,4 ml de solution. Pour cette forme, la solution doit être incolore à jaune et limpide à légèrement opalescente.

L'utilisation du SKYRIZI® est sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement d'une MC. Les premières doses de SKYRIZI®, qui constituent la phase d'initiation du traitement, doivent être administrées en perfusion intraveineuse en milieu hospitalier.

### **II.2.2. Posologie et mode d'administration(48)**

Le traitement de la MC d'intensité modérée à sévère par SKYRIZI® comprend deux phases :

- Phase d'induction
- Phase d'entretien

La phase d'induction du traitement est composée de 3 doses recommandées de SKYRIZI® 600 mg. Elles doivent être réalisées en perfusion intraveineuse sur une période d'au moins une heure chacune. Elles sont réalisées en milieu hospitalier à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. Cette phase d'induction est suivie par une phase d'entretien.

La phase d'entretien est marquée par des injections sous-cutanée de doses recommandées de SKYRIZI® 360 mg à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines. Un arrêt définitif du traitement peut être envisagé à partir de la semaine 24, en cas d'absence de signe de bénéfice chez le patient.

En cas d'oubli d'administration d'une dose (que ce soit en phase d'induction ou d'entretien), celle-ci doit être administrée dès que possible. L'administration doit ensuite reprendre selon le schéma habituel prévu.

### **II.2.3. Mécanisme d'action du risankizumab**

#### **II.2.3.1. Présentation de l'interleukine 23(49)**

Les cytokines sont des protéines qui agissent comme des médiateurs intercellulaires, et qui peuvent stimuler et réguler la réponse immunitaire. L'IL-23 est une cytokine produite par les



macrophages activés, les cellules présentatrices d'antigène et les cellules dendritiques. Il appartient à la famille des cytokines pro-inflammatoires. L'IL-23 est composé de deux parties, une sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23, et une sous-unité p19 spécifique à l'IL-23.

L'IL-23 joue un rôle dans l'amplification et la stabilisation de la prolifération des cellules T CD4+ à mémoire, connues sous le nom de cellules T helper de type 17 (cellules Th17), qui produisent d'autres substances comme l'IL-17 ou le TNF $\alpha$ . L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production de différentes molécules responsables de l'inflammation. Les cellules Th17 sont impliquées dans des pathologies auto-immunes et inflammatoires comme l'asthme, la sclérose en plaques, les MICI...

La production de l'IL-23 nécessite la synthèse des sous-unités p19 et p40 dans la même cellule. La sous-unité p19 est composée de quatre parties appelées exons et trois parties appelées introns, tandis que la sous-unité p40 est composée de huit exons et sept introns.

L'IL-12 et l'IL-23 se lient au récepteur b1 (l'IL-12Rb1) des cellules T et des cellules tueuses naturelles (NK) par le biais de leur sous-unité p40 commune. L'IL-23 se lie également au récepteur de l'IL-23 (IL-23R). L'IL-23R est principalement exprimé sur les cellules T mémoire activées, ainsi que sur les cellules NK, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques.

### **II.2.3.2. Voie de signalisation d'IL-23**

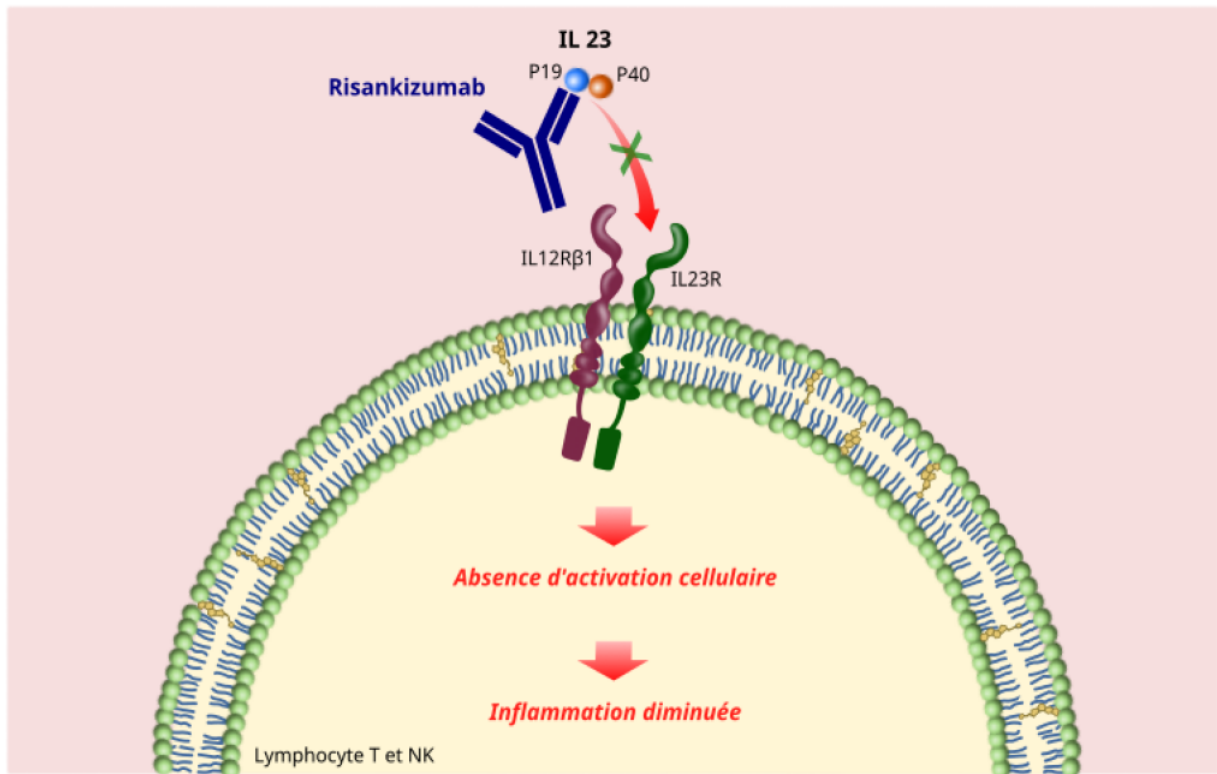
La voie de signalisation de l'IL-23 implique deux chaînes de récepteurs et différentes protéines de signalisation comme le Janus kinase 2 (Jak2), la tyrosine kinase 2 (Tyk2) et le transducteur de signal et activateur de transcription (STAT : signal transducers and activators of transcription). L'IL-23 utilise les kinases Jak (Jak2 et Tyk2) pour phosphoryler et activer STAT3 et STAT4. En effet, l'activation des récepteurs par l'IL-23 active les kinases Jak2 et Tyk2, qui à leur tour phosphorylent les récepteurs et créent des sites d'ancrage pour les protéines STAT. Les protéines STAT phosphorylées, se lient entre elles, migrent dans le noyau de la cellule et déclenchent la transcription des gènes cibles(50).

Il existe sept différents membres dans la famille des protéines STAT (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b et 6), mais seules les STAT3 et STAT4 sont utilisées par les IL-23 et IL-12. La phosphorylation de STAT4 est essentielle pour l'augmentation de la production des interférons et pour la différenciation ultérieure des cellules Th1. D'autre part, l'activation de STAT3 entraîne des réponses principalement pro-inflammatoires telles que la différenciation des lymphocytes T (LT) naïfs en LT Th17 et l'inhibition des cellules T régulatrices.

La protéine STAT4 n'est que partiellement nécessaire pour le développement des cellules Th17 amorcées par l'IL-23, mais elle est essentielle pour la sécrétion d'IL-17 en réponse à la stimulation par l'IL-23 et d'une autre cytokine (IL-18). Globalement, ce processus permet de coordonner les différentes cytokines et d'activer les cellules immunitaires nécessaires pour combattre des défis liés à des agents pathogènes ou des antigènes et ainsi provoquer une inflammation.

Une suractivation de la voie de signalisation de l'IL-23 entraîne une forte libération de molécules pro-inflammatoires. Des anomalies de régulation de cette voie de signalisation ont été démontrées dans de nombreuses pathologies immunitaires, notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MC et RCH)(51). Pour lutter efficacement contre les MICI, il est devenu nécessaire de mettre en place des moyens de blocage de cette voie.

Le risankizumab possède une forte affinité pour la sous-unité p19 et se lie de façon sélective à l'interleukine 23. Cette liaison à l'IL-23 empêche cette dernière de se fixer sur ses récepteurs cellulaires. Cela entraîne une inhibition de la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et une inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires modulées par cette voie. Le résultat de la fixation du risankizumab à l'IL-23 est la baisse de l'inflammation et donc une diminution des symptômes de la MC.



Acthera



Figure 6 : Schéma montrant la voie de signalisation des IL-23 et IL-12(52)

#### II.2.4. L'efficacité et la tolérance du risankizumab dans la MC

Cette partie présente les résultats des études cliniques de risankizumab dans la maladie de Crohn.

Trois études comparatives dont deux études d'induction (ADVANCE et MOTIVATE) et une étude d'entretien (FORTIFY) ont été réalisées afin de déterminer l'efficacité et la tolérance du risankizumab dans la MC. Ces études ont inclus des patients âgés de 16 à 80 ans souffrant d'une MC active modérée à sévère (CDAI : 220-450) avec une fréquence de selles quotidien (FS)  $\geq 4$  et/ou un score de douleurs abdominales (SDA)  $\geq 2$  et un score endoscopique SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn disease*)  $\geq 6$  ou  $\geq 4$  lors d'une atteinte iliaque uniquement(53).

##### II.2.4.1. Études d'induction : ADVANCE et MOTIVATE

L'objectif de ces études comparatives de phase 3, en double-aveugle, randomisées, multicentriques était de démontrer l'efficacité et le profil de sécurité du risankizumab par rapport au placebo dans l'induction d'une rémission chez les patients adultes atteints de MC

active modérée à sévère après 12 semaines de traitement. Au cours de ces études, les patients ont été randomisés en 3 groupes. Pour les besoins de ce mémoire, les groupes de patients seront nommés comme ci-dessous :

- Groupe A : patients recevant 600 mg de risankizumab par perfusion IV
- Groupe B : patients recevant 1200 mg de risankizumab par perfusion IV
- Groupe C : patients recevant un placebo par perfusion IV

Pour ces deux études, les patients recevaient leurs traitements à S0, S4 et S8(22). Des critères de jugement ont été définis comme suite(47) :

Deux co-critères principaux d'évaluation à S12

- La rémission clinique : définie par la fréquence de selles quotidiennes (FS) et le score de douleurs abdominales (SDA) sans aggravation des deux critères par rapport à l'inclusion : FS moyenne  $\leq 2,8$  et SDA moyen  $\leq 1$
- La réponse endoscopique : diminution de plus de 50% du SES-CD par rapport au score d'inclusion ou diminution de 2 points si le SES-CD était de 4 pour une atteinte iliaque uniquement.

Des critères secondaires de l'évaluation à S12

- Réponse clinique à S4 : diminution d'au moins 100 points du score CDAI
- Rémission clinique à S12 : score CDAI  $< 150$
- Amélioration de la réponse clinique à S4 et à S12 : FS diminuée d'au moins 60% et/ou SDA diminué d'au moins 35%
- Réponse clinique (score CDAI) à S12
- Rémission endoscopique : score SES-CD  $\leq 4$
- Cicatrisation muqueuse : sous-score de surface ulcérée de l'échelle SES-CD de 0 chez les patients ayant un sous-score  $\geq 1$  à l'inclusion

#### II.2.4.1.1. ADVANCE

L'étude ADVANCE rassemblait 850 patients dont 491 avaient présenté une absence de réponse ou une intolérance aux traitements biologiques (en échec de biothérapies antérieures) et les 359 patients restants avaient présenté une absence de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels mais pas aux biothérapies (sans échec de biothérapies antérieures). Parmi la population de patients sans échec de biothérapies antérieures, 314 soit 87 % étaient naïfs de biothérapie et les 13 % restants avaient reçu un traitement biologique, mais sans jamais présenter d'échec ou d'intolérance. Pour cette étude, 336 patients sont placés dans le groupe A, 339 dans le groupe B et 175 dans le groupe C(47).

Les principales caractéristiques des patients sont semblables entre les groupes(54) :

- Âge moyen de 37 ans
- 45% de sexe féminin
- Ancienneté de la maladie de 8 ans
- Score CDAI médian de 306

- 6 selles quotidiennes en moyenne
- CRP moyenne à 18
- Atteinte iléo-colique dans la moitié des cas, uniquement colique dans 35% et uniquement iléale dans 15%

Dans cette étude d'efficacité du risankizumab, seuls les groupes A et C sont comparés entre eux. Cela est dû au fait que la dose du risankizumab pour laquelle une AMM est obtenue est celle du groupe A. Les résultats de cette comparaison d'efficacité sont inventoriés dans le tableau 14 en annexe 1 de ce document(54).

#### **II.2.4.1.2. MOTIVATE**

L'étude MOTIVATE quant à elle regroupait 569 patients. L'un des critères d'inclusion est que les patients devaient présenter un échec antérieur aux biothérapies. Elle réunit 191 patients dans le groupe A, 191 dans le groupe B et 187 dans le groupe C(47).

Les principales caractéristiques des patients ont été les mêmes d'un groupe à l'autre(54) :

- Âge moyen de 39,6 ans,
- 49% de sexe Féminin,
- Ancienneté moyenne de la maladie de 12 ans,
- Score CDAI médian de 307,
- 6 selles quotidiennes,
- CRP moyenne à 20,
- Atteinte iléo-colique dans 45% des cas, uniquement colique dans 40% des cas et uniquement iléale dans 15% des cas.

Comme pour l'étude ADVANCE, seuls les groupes A et C sont comparés entre eux. Les résultats d'efficacité de cette étude sont mentionnés dans le tableau 15 en annexe 1 de ce document(54).

A la semaine 12, les patients inclus dans les études ADVANCE et MOTIVATE recevant un traitement par le risankizumab 600mg ont présenté une réduction significative des symptômes de la MC par rapport à ceux recevant du placebo. En effet le taux de patients ayant rémission clinique et une réponse endoscopique est respectivement de 43,5% et 40,3% dans le groupe A de l'étude ADVANCE contre 21,7% et 12% dans le groupe C. Le même constat est observé dans l'étude MOTIVATE, avec 34,6% et 28,8% dans le groupe A contre 19,3% et 11,2% dans le groupe C(47).

#### **II.2.4.2. Étude d'entretien : FORTIFY**

L'objectif de cette étude de phase 3, randomisée en double aveugle, multicentrique, est de démontrer l'efficacité et le profil de sécurité du risankizumab par rapport au placebo dans le maintien de la rémission chez les patients adultes atteints de MC active modérée à sévère après 52 semaines de traitement. Elle inclut 462 patients ayant présenté une réponse clinique en termes de FS/SDA après 12 semaines de traitement d'induction par risankizumab par voie IV dans les études ADVANCE et MOTIVATE. Elle rassemble 164 patients dans le groupe placebo (groupe D), 141 patients dans le groupe recevant 360 mg (la dose recommandé) de risankizumab en sous-cutanée (groupe E) et 157 patients dans le groupe recevant 180 mg de

risankizumab en sous-cutanée (groupe F). Les doses du traitement sont administrées toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 52 (en incluant les 12 semaines des études d'induction).

Les principales caractéristiques des patients ont été les mêmes d'un groupe à l'autre(54) :

- Âge moyen de 38 ans,
- Score CDAI médian :129 (rémission symptomatique),
- SES-CD médian : 7 (inflammation modérée de la muqueuse).
- FS en moyenne : 2 selles/j
- SDA de 0,7

Comme pour les études d'induction, des critères de jugement ont été également définis pour l'étude FORTIFY(54).

Deux co-critères principaux d'évaluation à S52 :

- La rémission clinique définie par la fréquence de selles quotidiennes (FS) et le score de douleurs abdominales (SDA) sans aggravation des deux critères par rapport à l'inclusion : FS moyenne  $\leq 2,8$  et SDA moyen  $\leq 1$
- La réponse endoscopique : diminution d'au moins 50% du SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn disease*) par rapport au score d'inclusion

Des critères secondaires de l'évaluation à S52 :

- Réponse clinique à S52 : Diminution d'au moins 100 points du score CDAI
- Rémission clinique à S52 : score CDAI  $< 150$
- Amélioration de la réponse clinique à S52 : FS diminué d'au moins 60% et/ou SDA diminué d'au moins 35%
- Réponse clinique (score CDAI) à S52
- Rémission endoscopique : score SES-CD  $\leq 4$
- Cicatrisation muqueuse : sous-score de surface ulcérée de l'échelle SES-CD de 0 chez les patients ayant un sous-score  $\geq 1$  à l'inclusion
- Les scores des outils de mesures de la qualité de vie liés à la santé des patients

Comme pour les études d'induction, seuls les groupes E et D ont été comparés entre eux dans cette rédaction. Cela est dû au fait que seule la dose de risankizumab 360 mg est autorisée à être mise sur le marché (tableau 16 en annexe 1).

A la semaine 52, le taux de patient présentant à la fois une rémission clinique et une rémission endoscopique est supérieur dans le groupe des patients traités par risankizumab IV/risankizumab SC par rapport aux patients recevant le risankizumab IV/placebo SC (28 % versus 10 % respectivement, valeur p nominale  $< 0,001$ ) (47).

Les résultats de cette étude sont détaillés en annexe 1 de ce document.

### II.2.4.3. Qualité de vie

Une enquête nationale réalisée chez des patients français atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MII), a montré que près de la moitié des patients présentaient une fatigue importante, une incapacité à exercer des travaux physiques et une mauvaise qualité de vie

liée à la santé (QVLS)(55). Cette enquête montre l'impact sur la qualité de vie de ces pathologies dont fait partie la MC. Si par le passé la QVLS n'était pas prise en compte dans le développement des médicaments, la mesure de la QVLS fait maintenant partie des objectifs des études. La STRIDE-II (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*), une initiative de l'organisation internationale pour l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin (IOIBD), impose la prise en compte de ce critère. En effet selon la STRIDE-II, les objectifs de traitement actuellement recommandés pour les patients atteints de la MC comprennent(56) :

- Un objectif à court terme : une réponse clinique selon PRO-2 (Résultat rapportés par les patients)
- Un objectif à moyen terme : rémission clinique selon PRO-2, ainsi que baisse de la calprotectine fécale à un niveau acceptable et normalisation de la protéine C réactive
- Un objectif à long terme en plus de la cicatrisation endoscopique : restauration de la qualité de vie, ainsi que réduction du handicap lié à la MICI

La QVLS est prise en compte dans les études ADVANCE, MOTIVATE et FORTIFY à l'aide des résultats spécifiques à la maladie et de résultats généraux rapportés par les patients. Parmi les outils utilisés au cours de ces études il y avait :

- Le questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - IBDQ, qui évalue les MICI selon les symptômes intestinaux (selles molles, douleurs abdominales), les symptômes systémiques (anémie, perte de poids), la fonction sociale et la fonction émotionnelle. Les scores de ce questionnaire varient entre 32 et 224. Un score élevé de IBDQ indique une bonne QVLS. Une augmentation du score de 16 points ou plus est une amélioration significative de la QVLS(57).
- Le questionnaire abrégé de 36 questions (*Short Form-36* - SF-36), qui est généralement utilisé dans les essais cliniques pour évaluer les changements cliniquement significatifs de la QVLS. Il permet d'obtenir un score sur la base de 36 questions réparties en 8 domaines : fonction physique, limitations d'activité résultant de problèmes de santé physique, douleur corporelle, perceptions générales de la santé, vitalité, fonctionnement social, limitations d'activité résultant de problèmes émotionnels et de santé mentale. Ces scores peuvent être utilisés pour calculer deux autres scores qui réunissent les autres domaines : les scores récapitulatifs des composants physiques (PCS) et les scores récapitulatifs des composants mentaux (MCS). Un score élevé est le signe d'une bonne QVLS. Une augmentation des scores SF-36 PCS et SF-36 MCS respectivement de  $\geq 4.1$  et de  $\geq 3.9$  points est un signe d'amélioration de la QVLS(58).
- Le questionnaire FACIT- F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) qui évalue l'état de fatigue des patients atteints d'une maladie chronique. Il comprend 13 questions et les scores varient de 0 à 52. Un score élevé du questionnaire FACIT-F témoigne d'un faible état de fatigue. Une augmentation du score de 3 points ou plus est une amélioration significative de la QVLS(59).

Les résultats en matière de QVLS avec l'utilisation du risankizumab dans la MC au cours des 3 études cliniques sont mentionnées dans les tableaux suivants(53) :

Tableau 6 : Scores des outils de mesure de la qualité de vie des patients à la semaine 12(53)

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Groupe A (N= 336)	Groupe B (N= 339)	Groupe C (N= 175)	Groupe A (N= 191)	Groupe B (N= 191)	Groupe C (N= 187)
<b>IBDQ total</b>	n=302 44.3 (40.6, 48.0)	n=310 43.0 (39.4, 46.6)	N=134 23.6 (18.2, 28.9)	n=168 39.6 (34.5, 44.7)	n=172 42.2 (37.1, 47.3)	n=144 27.2 (21.8, 32.6)
<b>SF-36 PCS</b>	n=302 8.4 (7.6, 9.2)	n=309 8.8 (8.0, 9.6)	n=134 5.5 (4.3, 6.7)	n=167 7.5 (6.3, 8.6)	n=172 8.0 (6.8, 9.1)	n=142 5.2 (4.0, 6.4)
<b>SF-36 MCS</b>	n=302 7.6 (6.6, 8.7)	n=309 7.3 (6.2, 8.3)	n=134 3.8 (2.3, 5.3)	n=167 7.0 (5.6, 8.4)	n=172 6.0 (4.6, 7.5)	n=142 4.9 (3.4, 6.4)
<b>FACIT-F</b>	n=302 11.2 (10.1, 12.4)	n=310 10.1 (9.0, 11.3)	n=134 6.0 (4.4, 7.7)	n=168 10.5 (8.9, 12.1)	n=172 10.8 (9.2, 12.4)	n=144 7.7 (6.0, 9.4)

n : nombre de patients ayant présenté un résultat

Tableau 7 : Scores des outils de mesure de la qualité de vie des patients à la semaine 52(53)

	FORTIFY		
	Évolution par rapport à l'induction		
	Groupe A (N= 157)	Groupe B (N= 141)	Groupe C (N= 164)
<b>IBDQ total</b>	n=117 60.9 (56.3, 65.5)	n=104 62.2 (57.4, 67.0)	n=93 56.4 (51.3, 61.6)
<b>SF-36 PCS</b>	n=117 11.9 (10.8, 13.0)	n=103 12.0 (10.8, 13.1)	n=92 11.3 (10.1, 12.6)
<b>SF-36 MCS</b>	n=117 10.8 (9.4, 12.2)	n=103 11.4 (10.0, 12.8)	n=92 9.1 (7.6, 10.7)
<b>FACIT-F</b>	n=117 15.5 (13.9, 17.0)	n=104 15.4 (13.8, 17.0)	n=93 15.0 (13.3, 16.6)

#### II.2.4.4. Le plan de gestion des risques

La gestion des risques est un ensemble d'activités et d'interventions menées tout au long du cycle de vie d'un médicament, afin d'identifier, de caractériser, de prévenir ou de réduire les risques au maximum et d'évaluer l'efficacité des interventions. Cela permet d'établir et de maintenir une balance bénéfico-risque favorable. L'ensemble des mesures de gestion des risques est détaillé dans le plan de gestion des risques (PGR).

Le PGR contient notamment les risques faisant l'objet d'une surveillance particulière et les mesures additionnelles de réduction des risques (MARR). Dans le cadre de la surveillance du profil de sécurité du risankizumab, les événements indésirables surveillés dans le PGR sont les infections graves, les tumeurs malignes, les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE : *Major Adverse Cardiovascular events*) et les réactions graves d'hypersensibilité. Le PGR du risankizumab ne contient pas de MARR. En effet les Autorités ont jugé que les mesures de réduction du risque de routine (notice, résumé des caractéristiques produit...) étaient suffisantes.

Le résumé de la version 4.5 des risques du PGR du risankizumab est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Les risques du PGR du risankizumab

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	MACE, infections graves, tumeurs, réactions d'hypersensibilité graves
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse, profil de tolérance à long terme

#### II.2.4.5. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables du risankizumab attendus au vu de sa structure et de sa fonction, peuvent être cités :

- Immunogénicité(47)

L'immunogénicité est la capacité d'un système immunitaire à reconnaître et à développer une réponse immunitaire contre un élément considéré comme étranger dans un organisme. La réponse immunitaire est marquée par la production d'un anticorps contre cet élément étranger. Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de développement d'anticorps anti-risankizumab. Parmi ces anticorps anti-risankizumab, il y a des anticorps anti-médicament (ils empêchent la molécule de se fixer à son récepteur) et des anticorps neutralisants (ils neutralisent l'activité biologique en se liant à la molécule du risankizumab).

Dans les études cliniques, parmi les patients qui ont reçu le risankizumab pendant 64 semaines (12 semaines d'induction et 52 semaines de maintien de la réponse clinique), des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants développés sous traitement ont été détectés chez respectivement 3,4 % (2/58) et 0 % (0/58) des patients étudiés. La présence de ces anticorps n'a pas entraîné de modifications de la réponse clinique ou de la tolérance.

- Infections

Le taux d'infections dans les données combinées des études d'induction de 12 semaines est plus faible dans le groupe de patients traités par le risankizumab 600 mg par rapport au groupe placebo : 83,3 événements pour 100 patients-année dans le groupe risankizumab contre 117,7 événements pour 100 patients-année dans le groupe placebo. De même le taux d'infections



graves est plus faible dans la population traitée avec le risankizumab 600 mg : 3,4 évènements pour 100 patients-année contre 16,7 évènements pour 100 patients-année.

Cette tendance à un taux d'infection plus élevé dans le groupe placebo a été confirmée dans l'étude d'entretien FORTIFY(47) :

- 57,7 évènements pour 100 patients-année chez les patients traités par risankizumab 360 mg contre 76,0 évènements pour 100 patients-année chez les patients recevant le placebo.
- 6,0 évènements d'infections graves pour 100 patients-année chez les patients traités par risankizumab 360 mg contre 5,0 évènements pour 100 patients-année chez les patients recevant le placebo.

Les infections des voies respiratoires supérieures sont les infections les plus rapportées pour le risankizumab dans la maladie de Crohn, mais également dans les autres indications. Ainsi, la proportion de cet effet indésirable est de 13% dans les études cliniques dans le psoriasis et de 15,6% dans la maladie de Crohn(54).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1/10$ ) au cours des 3 études cliniques sur la maladie de Crohn sont listés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Effets indésirables les plus fréquents dans les études(54)

<b>Études</b>	<b>Effets indésirables</b>
ADVANCE	Céphalées, rhinopharyngites et nausées
MOTIVATE	Céphalées, rhinopharyngites et arthralgies
FORTIFY	Aggravation de la maladie, rhinopharyngites et arthralgies

Pour conclure sur le profil de tolérance du risankizumab dans la maladie de Crohn, il est globalement comparable au profil de tolérance déjà connu pour le risankizumab dans ses autres indications. De plus aucun cas de MACE ou de tumeur n'a été observé au cours des 3 études.

C'est notamment grâce à ces résultats encourageants sur l'efficacité et sur le profil de tolérance que le risankizumab est entré dans le nouveau système d'accès dérogatoire. Le médicament n'étant toujours pas remboursé, il n'est actuellement disponible dans le traitement de la MC que pour les patients inclus dans l'accès compassionnel. Une présentation du système d'accès dérogatoire est réalisée dans la partie suivante.

## III. Accès dérogatoire

---

### III.1. Ancien système d'accès dérogatoire

L'ancien système d'accès dérogatoire est composé des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

#### III.1.1. Autorisation temporaire d'utilisation

L'autorisation temporaire d'utilisation était une autorisation exceptionnelle qui était accordée par l'ANSM à un médicament ne disposant pas d'une AMM en France ou pour de nouvelles indications d'un médicament déjà autorisé en France. Cette autorisation était délivrée pour une durée limitée et était éventuellement renouvelable par l'ANSM, à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicament. L'objectif de ce dispositif était de permettre aux patients d'avoir un accès précoce à de nouveaux traitements lorsque ceux-ci présentent un intérêt fortement présumé pour les maladies rares ou graves. Les médicaments en ATU étaient utilisés lorsqu'il n'existait pas de traitement approprié et que la mise en œuvre du traitement ne pouvait être différée(60,61).

Il existait plusieurs types d'ATU :

- ATU de cohorte (ATUc)
- ATU nominative (ATUn)
- ATU de cohorte en extension d'indication...

##### III.1.1.1. Contexte

La loi Huriet du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches, marque le début de la réglementation des usages de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché. Son décret d'application n°90-872 du 27 septembre 1990 a prévu à titre dérogatoire dans l'article R 5126 du CSP, la possibilité pour le promoteur de vendre le médicament pour les patients ne pouvant être inclus dans des essais cliniques(62,63) : « En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans les conditions fixées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale. Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la Commission mentionnée à l'article R.5140 du CSP et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave,
- Il ne peut être remplacé par aucun traitement,
- Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre de la Santé,
- Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

L'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an. ».

L'article 21 de la loi no 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du CSP et relative à la pharmacie et au médicament, stipule que les dispositions de l'article L. 601 (cet article fait

référence à l'obligation d'obtention d'une AMM avant la commercialisation d'un médicament)  
« ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments lorsque ceux-ci :

- Sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
- Sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux ;
- Sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger. »(63,64).

Cette loi de 1992 et son décret d'application n°94-568 du 8 juillet 1994 introduisent pour la première fois la notion d'autorisation temporaire d'utilisation. Ils décrivent également les conditions d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation. La loi de 1992 a été modifiée par la loi du 28 mai 1996 qui veut réserver l'octroi d'ATU que si les quatre conditions suivantes sont respectées(63) :

- Le médicament ne dispose pas d'AMM en France,
- Il est proposé pour traiter une maladie rare ou grave,
- Il n'existe pas de traitement approprié,
- Il existe une présomption d'efficacité et de sécurité des produits

L'article L 601-2 du CSP, marque pour la première fois la distinction entre les ATU de cohorte (ATUc) et ATU nominative (ATUn). Il stipule que(63,65) :

- « ... Que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, et que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé ; ». Cela correspond à l'ATUc
- « ... Ou que ces médicaments sont prescrits à des malades nommément désignés et, le cas échéant, importés dans ce but, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice réel. ». Ce qui correspond à l'ATUn.

Les ATU pouvaient être suspendues lorsque les conditions d'octroi n'étaient plus respectées ou pour des raisons de santé publique.

### **III.1.1.2. Autorisation temporaire d'utilisation nominative(61)**

L'autorisation temporaire d'utilisation nominative était délivrée pour un médicament à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche impliquant la personne humaine (RIPH). L'ATUn était délivrée sous la responsabilité d'un médecin dès lors qu'un médicament était susceptible de présenter un bénéfice pour le patient et que son efficacité et

sa sécurité étaient fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques disponibles au moment de l'évaluation de la demande de l'ATUn. Les ATU tenaient lieu d'autorisation d'importation. Lorsque le produit n'était pas disponible en France, la pharmacie à usage interne (pharmacie hospitalière) pouvait importer le produit grâce à l'ATU délivrée par l'ANSM

Selon la version en vigueur du 25 décembre 2016 au 01 mars 2019 de l'article L5121-12 du CSP, le médecin prescripteur d'un médicament en ATUn devait justifier que le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il avait désignée en application de l'article L. 1111-6 du CSP avait reçu une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques courus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament. La procédure suivie était inscrite dans le dossier médical du patient.

La demande d'une ATUn était effectuée par le prescripteur. Cette demande n'était acceptable que si l'une des conditions suivantes était remplie :

- Le médicament avait fait l'objet d'une demande d'ATU de cohorte ;
- Le médicament avait fait l'objet d'une demande d'AMM
- Des essais cliniques étaient conduits en France ou une demande d'essai clinique avait été déposée ;
- Le titulaire des droits d'exploitation s'engageait à déposer, dans un délai déterminé par l'ANSM, une demande d'ATUc ou une demande d'AMM

Par dérogation aux conditions citées ci-dessus, l'ATUn pouvait être délivrée dans l'un des cas suivants :

- Lorsque, en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient étaient très fortement probables ;
- Lorsque le médicament avait fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication thérapeutique sollicitée était différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existait de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée ;
- Dans l'indication thérapeutique sollicitée, le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'était vu refuser une demande d'ATUc ou une demande d'autorisation d'essai clinique, sous condition d'une information du patient et du praticien sur les motifs du refus de la demande et sous réserve d'un bénéfice individuel pour le patient.

En 2019, un guichet unique a été mis en place afin de garantir un accès transparent, rapide et équitable à l'innovation thérapeutique pour tous les patients : l'application web : **e-Saturne**. La mise en place de cette application a mis fin à la transmission par fax qui était utilisée pour la demande d'ATUn. Ce système de transmission par e-Saturne est maintenu pour le nouveau système d'accès dérogatoire.

Lorsque la demande était acceptée par l'ANSM, la durée de l'ATUn était précisée sur la décision d'autorisation et elle ne pouvait pas excéder 1 an de traitement. Un renouvellement était possible en cas de nécessité de prolongation du traitement(66).

En cas de refus de la demande d'ATUn, l'ANSM était dans l'obligation d'envoyer un argumentaire par courrier recommandé avec avis de réception au prescripteur. Le prescripteur pouvait faire un recours gracieux auprès du Directeur Général de l'ANSM et/ou d'un recours

contentieux auprès du tribunal administratif compétent, dans un délai de 2 mois à compter de la date de notification(66).

En dehors des ATUn délivrées selon les conditions dérogatoires, la délivrance des ATUn était conditionnée par la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT-RD). Le PUT-RD est un document qui permet de recueillir des informations sur les profils d'efficacité et de sécurité des médicaments. Ce système de PUT est reconduit par l'ANSM dans le nouveau système d'accès dérogatoire.

### III.1.1.3. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

L'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte était délivrée de façon exceptionnelle à des médicaments ne disposant pas d'AMM mais dont l'efficacité et le profil de sécurité étaient fortement présumés au vu des résultats des essais cliniques. Elle était délivrée pour un groupe ou un sous-groupe de patients. Les médicaments en ATUc étaient utilisés(67) :

- Pour le traitement d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant en danger la vie
- Lorsqu'il n'existait pas de traitement satisfaisant à base de médicament autorisé

La demande d'une ATUc était faite par le titulaire des droits d'exploitation du médicament. Cette demande pouvait être faite soit simultanément avec une demande d'AMM, soit en amont d'une demande d'AMM, sous réserve d'un engagement à un dépôt ultérieur d'une demande d'AMM dans un délai déterminé par l'ANSM. Le dossier de la demande d'ATUc devait contenir(66) :

- Les motifs de la demande
- L'engagement du titulaire des droits d'exploitation du médicament à déposer une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt
- Un dossier administratif comprenant :
  - Le cas échéant, la copie de la demande d'AMM,
  - Le projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice d'information des patients et d'étiquetage rédigés en français,
  - Le projet de PUT-RD rédigé en français.
  - Les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours avec leur état d'avancement et les recherches programmées dans la même pathologie en France ou à l'étranger, l'identité du ou des investigateurs principaux en France et la désignation du ou des lieux de recherche concernés,
  - Si le médicament est autorisé à l'étranger : la copie de l'autorisation délivrée par l'autorité compétente concernée, la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant, le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent,
  - Le cas échéant, la désignation européenne de « médicament orphelin »,
  - Toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger dans l'indication sollicitée,

- La copie de(s) avis scientifique(s) délivré(s) par l'ANSM, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou toute autorité compétente, le cas échéant,
- Le nombre estimé de patients en France concernés par la demande.
- Un dossier relatif au médicament comprenant :
  - Le résumé du dossier comprenant les rapports d'experts si disponibles,
  - Les données chimiques, biologiques, pharmaceutiques,
  - Les données précliniques et pharmacologiques,
  - Les données cliniques

Comme pour l'ATU, l'ATUc était accordée pour une durée d'un an renouvelable.

La délivrance d'un ATUc concernait une indication bien précise. Elle était subordonnée à un PUT-RD établi entre l'ANSM et le laboratoire. Ce PUT avait pour objectifs(66) :

- D'apporter aux prescripteurs toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation,
- D'organiser la surveillance des patients,
- De recueillir des informations relatives à l'utilisation réelle du médicament, aux caractéristiques des patients traités, à l'efficacité du médicament et aux effets indésirables résultant de cette utilisation.

Un rapport de synthèse était soumis par le laboratoire pharmaceutique à l'ANSM selon une périodicité définie dans le PUT. Ce rapport réunissait l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité recueillies tout au long de l'ATUc.

#### **III.1.1.4. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte par extension d'indication**

L'ATU de cohorte par extension d'indication était une ATU accordée à un médicament dans une indication autre que celle pour laquelle il disposait d'une AMM. C'est le premier dispositif dans lequel un médicament possédant une AMM était utilisé en accès précoce dans une autre indication. Ce dispositif avait vu le jour avec l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2019. Le décret d'application de cette loi (le décret du 20 août 2019) précisait les conditions de prise en charge des spécialités pharmaceutique en ATU d'extension d'indication. Ces conditions de prise en charge étaient(68) :

- L'indication concernée devait porter sur une maladie grave ou rare ;
- Il n'existait pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité ;
- La mise en œuvre du traitement ne pouvait pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;
- La spécialité était susceptible d'être innovante ;
- La spécialité était susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables ;
- Une demande d'extension d'indication de l'AMM avait été déposée ou le laboratoire pharmaceutique s'engageait à en déposer.

La prise en charge des médicaments en ATU de cohorte en extension d'indication était soumise à l'avis de la Commission de la transparence (CT).

Cette prise en charge était subordonnée à « l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur le caractère précoce et dérogatoire de cette prise en charge et sur les modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue ». Le prescripteur devait s'assurer de la bonne compréhension de ces informations par le patient(68,69).

### **III.1.1.5. Recommandation temporaire d'utilisation(69,70)**

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a introduit la notion de recommandation temporaire d'utilisation (RTU). La RTU était sous l'autorité de l'ANSM et pouvait concerner tous médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication et qui sont déjà commercialisés en France.

Elle était accordée pour une durée maximum de 3 ans et était élaborée lorsque les conditions suivantes étaient remplies :

- Il existait un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existait pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ;
- Et le rapport bénéfice/risque du médicament était présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

Bien que l'ANSM ait été la seule autorité décisionnaire de l'autorisation des RTU, toute prescription d'un médicament non conforme à son AMM pouvait lui être signalée par le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale, la HAS, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), l'Institut National du Cancer (INCA), les centres de référence/compétence en charge des maladies rares, les associations agréées de patients.

La RTU permettait d'encadrer l'utilisation non conforme à l'AMM des médicaments. Elle permettait également de garantir la mise en place, par le laboratoire pharmaceutique, d'un suivi des patients traités dans le cadre de cette utilisation non conforme à l'AMM. Deux étapes successives étaient nécessaires à l'élaboration d'une RTU :

- La collecte des informations nécessaires à l'instruction ;
- L'expertise scientifique de ces informations

#### **\*La collecte des données**

Le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament en RTU avait l'obligation de soumettre à l'ANSM dans un délai de 3 mois toute information utile dont :

- Toutes données cliniques et non cliniques permettant de contribuer à l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du médicament utilisé dans la situation identifiée ;
- La liste et l'état d'avancement des essais cliniques (titre et objectifs) en cours et programmés en France ou à l'étranger dans l'indication visée et les sites de recherche en France ;
- Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;

- Un projet de protocole de suivi des patients ;
- Une copie de toute AMM délivrée dans un autre état dans cette indication avec le RCP et le dernier PSUR ;
- Le cas échéant, une copie de tout refus ou retrait d'AMM dans cette indication par un autre état ;
- Le cas échéant, une copie de tout avis scientifique de l'EMA ou d'une autre autorité compétente dans cette indication.

En ce qui concerne les maladies rares et les pathologies cancéreuses, l'AMM sollicitait l'avis du centre de référence de la maladie rare et/ou du INCA pour les pathologies cancéreuses. Ces avis portaient sur :

- L'analyse du besoin d'une RTU au regard des pratiques et des recommandations existantes de prise en charge ;
- Les données disponibles en termes d'efficacité et de sécurité dans la situation concernée ;
- Le cas échéant, les travaux conduits par le centre de référence de la pathologie concernée.

Après avoir collecté toutes les informations nécessaires, l'ANSM évaluait le dossier.

#### **\*Expertise du dossier**

A la suite de l'analyse du rapport bénéfice/risque du médicament, l'ANSM élaborait un projet de RTU en cas d'avis favorable. Dans le cas contraire, l'ANSM notifiait au laboratoire demandeur l'avis défavorable et le publiait sur son site internet.

Les projets des RTU comportaient à leurs annexes un protocole de suivi des patients. Ce protocole décrivait les modalités de recueil des données et de suivi des patients. Il indiquait les modalités et la périodicité de soumission du rapport de synthèse.

Ce système d'accès dérogatoire (ATUn, ATUc, RTU...) était devenir trop complexe et illisible pour les différents acteurs du monde pharmaceutique. Dans un but de simplification, une refonte du système s'est faite avec la LFSS 2021.

### **III.2. Nouveau système d'accès dérogatoire**

#### **III.2.1. Contexte**

Comme vu plus haut, l'ancien système des accès dérogatoires était composé de plusieurs dispositifs et chacun avait ses critères d'inclusions et de prise en charge. Dans une optique d'amélioration et de simplification, une refonte du système a été effectuée par la LFSS 2021. En effet, l'article 78 de la LFSS 2021 pose les bases du nouveau système d'accès dérogatoire ainsi que les conditions de prise en charge des médicaments qui vont en bénéficier. Le nouveau système est composé de deux accès :

- Accès compassionnel (AC)
- Accès précoce (AP)

La figure ci-dessous montre la place des anciens dispositifs dans le nouveau système d'accès dérogatoire.



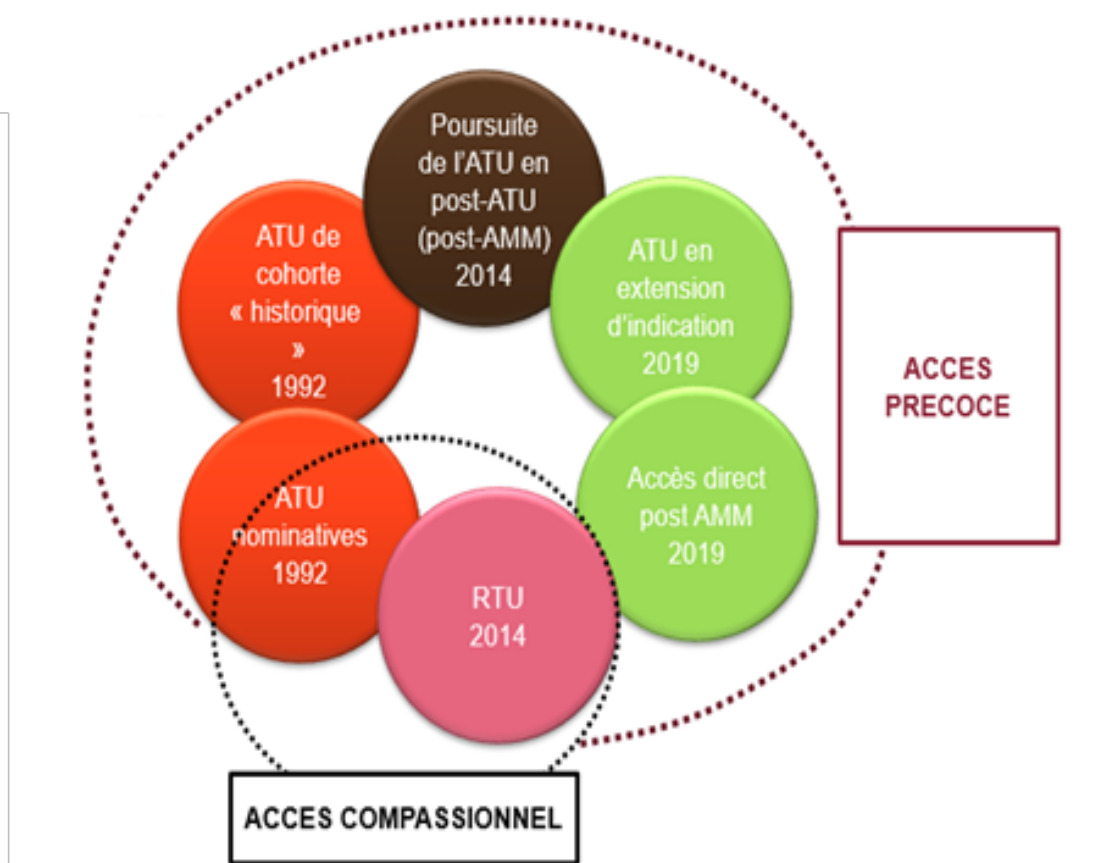


Figure 7 : Transformation des accès dérogatoires par la PLFSS 2021(71)

Cette réforme entrée en vigueur le 01 juillet 2021, a eu pour objectif de :

- Permettre un accès rapide aux patients à des médicaments présumés innovants ;
- Rendre plus attractif pour les laboratoires pharmaceutiques le système d'accès dérogatoire ;
- Répondre aux besoins thérapeutiques tels que couverts par les dispositifs ATU et RTU ;
- Rendre plus simple et lisible le système pour les acteurs ;
- Offrir des garanties de soutenabilité financière pour le système de santé français.

### III.2.2. Accès compassionnel(71)

L'accès compassionnel (AC) est un dispositif qui permet de traiter un patient atteint d'une maladie grave ou rare par un médicament qui ne dispose pas d'une AMM, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié, que le médicament ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine, que le patient ne peut être inclus dans un essai clinique et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Pour être autorisé en accès compassionnel, l'efficacité et la sécurité du médicament doivent être présumées aux vues des données cliniques disponibles.

L'autorisation d'un médicament en AC est octroyée par l'ANSM et est assortie sauf dérogation à un PUT de suivi des patients (PUT-SP).

Il existe 2 types d'AC : autorisation d'accès compassionnel (AAC) et cadre de prescription compassionnel.

### III.2.2.1. Autorisation d'accès compassionnel (AAC)

Dans l'optique de traiter une maladie grave, rare ou invalidante, un médecin prescripteur peut formuler une demande d'accès compassionnel auprès de l'ANSM pour un **patient nommément désigné**. Cette demande doit concerner un médicament qui ne dispose pas, quelle que soit l'indication thérapeutique, d'une AMM délivrée par l'ANSM ou par la Commission européenne ou un médicament qui a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et dont l'AMM ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée. Elle est soumise à l'ANSM via un système de téléservice **e-saturne**.

Il existe deux sous catégories d'AAC(71) :

- **L'Accès compassionnel simple** : le médicament ne fait pas l'objet d'une RIPH pour l'indication de la demande ;
- **L'Accès très précoce** : le médicament est utilisé à un stade très précoce dans une RIPH dans l'indication considérée.

L'accès très précoce est accordé sous réserve que le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans un délai de 12 mois suivant la première autorisation (18 mois pour les maladies rares). Ce délai peut être prorogé par extension successives maximales de 6 mois en fonction de l'avancement de la RIPH.

Dès la réception d'une première demande d'AAC, l'ANSM informe le laboratoire de cette demande. Dans le cas où le laboratoire accepte de mettre son médicament à disposition du patient, il devra fournir à l'ANSM(72) :

- Toute information relative à l'efficacité, à la sécurité, à la fabrication et au contrôle du médicament et toute information utile à l'instruction de la demande ;
- La copie de toute AMM délivrée dans un autre Etat pour le médicament concerné ;
- Un projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients traités.

Après réception de ces documents, l'ANSM dispose d'un délai de 1 mois pour donner son avis sur le dossier de demande de l'AC. Une absence de réponse au bout de ce délai vaut accord(73). En cas d'acceptation de la demande d'AC, l'ANSM publie sur son site internet le référentiel du médicament qui contient entre autre les critères d'octroi de l'AAC, les informations nécessaires pour l'utilisation du médicament, le PUT-SP(74).

L'AAC est valable pour une durée maximale d'un an renouvelable.

En cas de refus du laboratoire ou de l'ANSM, l'AAC n'est pas octroyée.

### III.2.2.2. Cadre de prescription compassionnel (CPC)(75–77)

Le CPC a pour objectif de sécuriser la prescription non conforme à son AMM d'un médicament dans le but de répondre aux besoins spécifiques des patients concernés.

A la demande du ministre chargé de la santé ou du ministre chargé de la sécurité sociale ou de sa propre initiative, l'ANSM, comme pour les RTU, peut établir au titre de l'AC et pour une durée de trois ans renouvelable, un cadre de prescription relatif à un médicament faisant l'objet, pour d'autres indications, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'agence ou par la Commission européenne. En effet toute pratique de prescription d'un médicament

en dehors de son AMM peut faire l'objet d'un signalement auprès de l'ANSM. Cela permet à l'Agence d'apprécier l'opportunité d'établir un CPC pour l'indication considérée. L'ANSM informe l'auteur du signalement de l'état d'avancement de l'évaluation du dossier et lui communique la décision prise à la fin de l'évaluation.

Lorsqu'un CPC est envisagé par l'ANSM, l'Agence formule la demande au laboratoire de lui transmettre par voie dématérialisée, dans un délai fixé qui ne saurait excéder deux mois, tout ou partie des informations suivantes :

- Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du médicament dans cette indication ;
- Le cas échéant, les titres et objectifs des RIPH en cours, y compris des essais cliniques, et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France ;
- Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- Lorsque le médicament concerné est autorisé dans un autre État dans l'indication considérée, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de sécurité ou les documents équivalents ;
- Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché du médicament prises par l'autorité compétente d'un autre État dans cette indication ;
- Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre État...

L'ANSM procède à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans l'indication considérée sur la base des données transmises par le laboratoire. Lorsque le rapport bénéfice/risque du produit est favorable, l'agence fait part de sa décision d'élaborer un projet de CPC au laboratoire. Sauf en cas d'urgence, le laboratoire dispose d'un délai de plus d'un mois pour donner ses observations sur le projet. Au terme de ce délai, l'agence met en place le CPC ainsi que le PUT-SP (élaboré avec le laboratoire) du médicament.

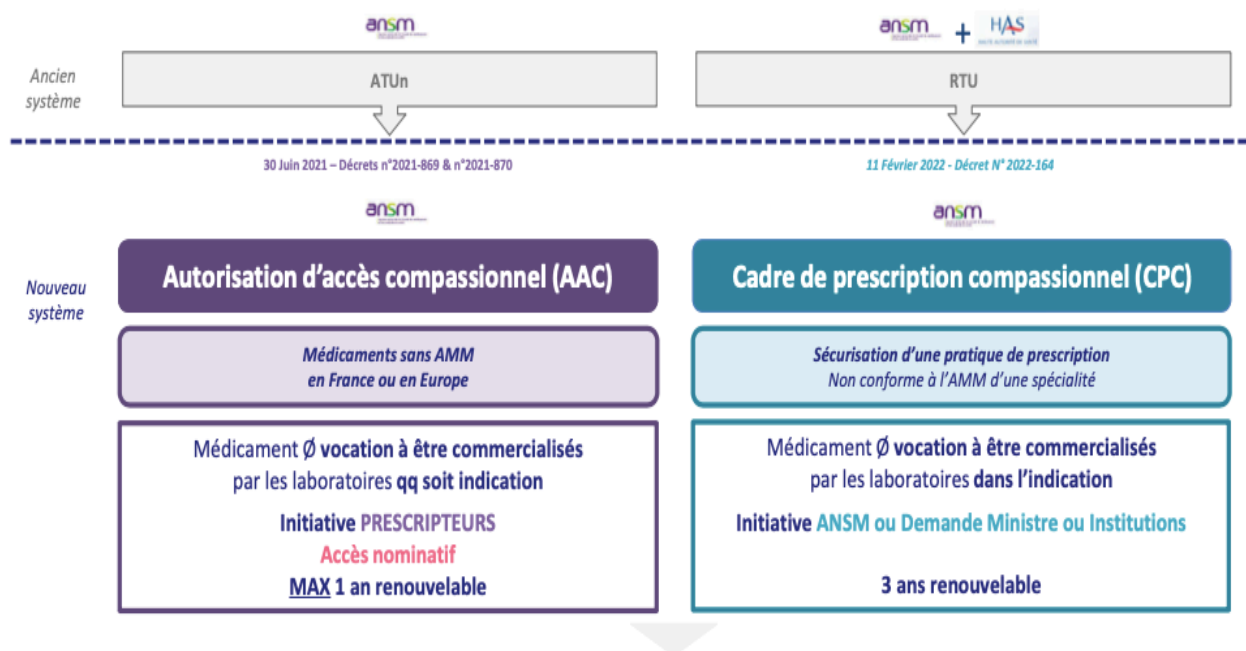


Figure 8 : Résumé du système d'accès compassionnel(78)

### III.2.2.3. Protocole d'usage thérapeutique et de suivi des patients(79–81)

Les critères de surveillance du médicament en AC sont définis dans le PUT-SP. Il s'agit d'une exigence de l'ANSM. En effet le laboratoire pharmaceutique, après avoir donné son accord pour l'utilisation d'un de ses médicaments dans une autorisation ou dans un cadre d'accès compassionnel, doit rédiger un PUT-SP. Un modèle de PUT-SP est mis en ligne par l'ANSM afin de faciliter sa rédaction par les laboratoires (annexe 2).

Le PUT-SP précise :

- L'indication concernée ;
- La posologie ;
- Les conditions de prescription et de délivrance ;
- Les obligations relatives à la pharmacovigilance ;
- Les données de suivi portant sur l'efficacité ainsi que la sécurité et les conditions d'utilisation.

Le PUT-SP contient des informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur (PUI) qui souhaitent prescrire ou dispenser un médicament en AC nomment sur :

- Les principales caractéristiques et les conditions d'utilisation du médicament : forme pharmaceutique, classe thérapeutique, mode d'action, les objectifs du traitement, la posologie, les conditions de délivrance...
- Le calendrier des visites de suivi ;
- Les modalités de traitement et de suivi des patients.

A ces informations, sont rajoutées des fiches de suivi médical et de collecte de données (fiches d'initiation et de suivi du traitement, fiches d'arrêt de traitement...) mais également des documents d'information à destination des patients.

Tous les éléments du PUT-SP permettent d'assurer le bon usage du médicament et la sécurité des patients.

Lorsque le PUT-SP le prévoit, le titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant de l'AC transmet à l'ANSM un rapport dénommé « rapport périodique de synthèse». La périodicité de soumission de ce rapport est définie dans le PUT-SP. Ce rapport contient une synthèse de toutes les informations recueillies au cours de l'AC (condition d'utilisation du médicament, efficacité et sécurité d'emploi du médicament...) et l'évaluation de la balance bénéfice - risques du médicament. Il est envoyé à l'Agence, accompagné de son résumé. Après approbation par l'ANSM, le résumé du rapport de synthèse est rendu publique sur le site de l'ANSM.

Le PUT-SP comporte également les obligations des différents acteurs impliqués dans l'AC :

#### **\*Le prescripteur**

Dans le cadre de l'AC, le prescripteur est tenu de prendre connaissance du PUT-SP et du RCP du médicament, de vérifier l'éligibilité du patient et d'informer de façon directe et/ou indirecte le patient, de manière orale et écrite via le document d'information en annexe 3 du model de PUT-SP. Il doit veiller à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

Après la réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur a l'obligation d'informer le médecin traitant du patient et de remplir la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la PUI de l'établissement de santé concerné. Il doit aussi indiquer sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Comme les autres acteurs de l'AC, le prescripteur participe au recueil de données qu'il transmet au laboratoire exploitant le médicament.

Les rôles des autres acteurs sont mentionnés en annexe 2.

Dans certaines conditions, un médicament en AC peut ne pas avoir de PUT-SP, notamment lorsqu'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication faisant l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Dans le cadre de l'accès compassionnel du risankizumab pour la maladie de Crohn, le PUT-SP n'a pas été exigé par l'ANSM car le risankizumab (anti-IL-23) a un médicament comparateur disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans la même indication : il s'agit de l'ustekinumab, qui comme vu plus haut, est un anti-IL12 et anti-IL23 indiqué dans la maladie de Crohn modérée à sévère.

Lorsqu'un AC est autorisé sans PUT-SP, le laboratoire n'est plus dans l'obligation de mettre en place des mesures de collecte de données cliniques ou de tolérance, ni de soumettre un rapport périodique de synthèse. Cette absence de PUT-SP n'annule pas pour autant la responsabilité du laboratoire à assurer la sécurité de son médicament vis-à-vis des patients.

### III.2.3. Accès précoce

L'accès précoce est un dispositif qui permet à des patients de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments qui n'ont pas l'AMM dans une indication thérapeutique précise. Il est octroyé pour une durée **d'un an renouvelable**. Cette autorisation exceptionnelle se fait dans des conditions définies par l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP). Ces conditions sont (ces critères sont cumulatifs)(82) :

- Utilisation dans une maladie grave, rare ou invalidante ?
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas 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

L'autorisation d'un médicament en AP est assortie à un PUT de recueil de données (PUT-RD).

Il existe deux types d'AP(82) :

- **AP pré-AMM ou AP1** : Il concerne les médicaments qui ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée et pour lesquels l'entreprise intéressée a déposé, ou s'engage à déposer dans un délai deux ans, une demande de délivrance d'une telle autorisation.
- **AP post-AMM ou AP2** : Il concerne les médicaments qui disposent d'une AMM dans l'indication considérée sans être inscrits pour cette indication sur la liste d'agrément aux collectivités ou sur la liste en ville et pour lesquels l'entreprise intéressée a déposé, ou s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de son AMM, une demande d'inscription sur une de ces listes.

#### III.2.3.1. Circuit d'une demande d'autorisation d'accès précoce(83–85)

##### \* Rendez-vous pré-dépôt

Contrairement à l'AC, la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) est formulée par l'industriel pour un médicament dans une indication bien précise. En ce qui concerne la demande d'AAP pré-AMM, la HAS et l'ANSM recommandent aux laboratoires une prise de **rendez-vous pré-dépôt** 2 à 3 mois avant la date envisagée pour le dépôt de la demande. Ce rendez-vous pré-dépôt a pour principal objectif de permettre aux laboratoires d'anticiper au mieux l'évaluation de l'ANSM et la décision de la HAS, ainsi que le choix des données à recueillir dans le cadre du PUT-RD afin de répondre aux attentes des deux agences.

La HAS publie sur son site internet le calendrier des dates de rendez-vous et la prise de rendez-vous s'effectue sur la plateforme SESAME. Les rendez-vous peuvent être refusés pour 2 raisons :

- Si un AP antérieur a été refusé pour une indication donnée et qu'aucun nouvel élément n'est disponible pour cette indication ;

- Si la demande de rendez-vous est réalisée trop en amont de la date de dépôt envisagée.

Au cours du rendez-vous pré-dépôt, le laboratoire dispose de 30 min pour présenter son médicament. Cette présentation doit être axée sur la demande d'AAP. Les 30 minutes restantes sont utilisées pour les échanges entre le laboratoire, la HAS et l'ANSM sur le médicament. A l'issue de cette réunion, si elles le juge nécessaire, la HAS et l'ANSM peuvent orienter le laboratoire vers un autre dispositif que l'AP.

Lorsque le rendez-vous de pré-dépôt est concluant, le laboratoire soumet via la plateforme SESAME (toutes les échanges entre le laboratoire, l'ANSM et la HAS se font via cette plateforme) une demande d'AAP. Cette demande doit notamment contenir les éléments suivants :

- Informations administratives et réglementaires
- Synthèse des revendications pour les critères d'éligibilité à l'AAP
- Contexte
- Indication(s) concernée(s) par la demande d'AAP
- Indication(s) non concernée(s) par la demande d'AAP
- Posologie et mode d'administration
- Informations sur le médicament au niveau international
- Description des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique
- Critères suivis dans le PUT-RD
- Programme d'études dans d'autres indications
- Population cible

La HAS dispose de 10 jours pour accuser réception du dossier complet. La date de cette confirmation marque le point de départ de l'évaluation du dossier d'un point de vue réglementaire. En effet à compter de cette date, la HAS dispose de 3 mois pour faire part de sa décision au laboratoire demandeur de l'AAP. Une absence de réponse au-delà de ces 3 mois vaut **accord**. Ce délai de 3 mois peut être allongé d'1 mois cas d'un nombre important de demande mais la HAS doit informer le laboratoire via la plateforme SESAME.

### **\*Décision**

Pour une demande d'AAP post-AMM, l'évaluation du dossier est faite uniquement par la HAS. En ce qui concerne la demande d'AAP pré-AMM, l'ANSM doit donner un avis indiquant si l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques dans l'indication considérée. A cet avis est annexé le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et la notice. L'avis de l'ANSM peut être :

- Défavorable : la demande est rejetée
- Favorable : le dossier est instruit par la HAS

Après instruction du dossier, la HAS communique sa décision à l'industriel demandeur de l'AAP. Cette décision comporte en annexes :

- L'avis de la CT sur le respect des critères d'éligibilité du médicament à l'AAP

- L'avis de l'ANSM lorsqu'il s'agit d'une demande d'AAP pré-AMM
- Le PUT-RD

La HAS publie sur son site internet l'information du dépôt de la demande complète, ses décisions et leurs annexes, ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

Pour les demandes d'AAP pré-AMM, l'ANSM rend publique ses avis incluant le RCP, la notice et l'étiquetage, les PUT-RD finaux et les résumés des rapports de synthèse.

Lorsque la décision de la HAS est favorable pour une AAP, le laboratoire dispose d'un délai de 2 mois pour mettre son médicament à disposition.

Lorsque l'une des conditions d'autorisation n'est plus respectée au cours de l'AP ou pour des raisons de santé publique, la HAS peut de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, suspendre ou retirer une autorisation d'accès précoce.

### **III.2.3.2. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données(86–88)**

Comme le PUT-SP pour l'AC, les critères de surveillance du médicament en AP sont définis dans le PUT-RD. Selon l'article R5121-70 le PUT-RD comporte les éléments suivants :

#### **\*Pour l'AAP pré-AMM**

- Les conditions de délivrance de l'AAP et l'objet du PUT-RD ;
- Les modalités de prescription, de dispensation et d'utilisation du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités ;
- Les modalités de recueil des données relatives notamment :
  - Caractéristiques des patients traités ;
  - Utilisation effective du médicament ;
  - Efficacité du médicament, le cas échéant, liées à la qualité de vie ;
  - Effets indésirables résultants de cette utilisation ;
- Les obligations relatives à la pharmacovigilance ainsi que leurs modalités de mise en œuvre en application de l'article R. 5121-172 ;
- Les modalités d'information du patient, de son représentant légal ou de la personne de confiance qu'il a désignée en application de l'article L. 1111-6 sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament ;
- Le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du dispositif de l'accès précoce, notamment des professionnels de santé, du titulaire des droits d'exploitation et du CRPV le cas échéant désigné pour effectuer le suivi national de la pharmacovigilance du médicament concerné ;
- Les caractéristiques des patients susceptibles d'être traités, établies en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit ;



### **\*Pour l'AAP post-AMM**

- AAP post-AMM d'un médicament n'ayant pas bénéficié au préalable d'un AAP pré-AMM : le PUT-RD est constitué par le RCP obtenu dans le cadre de l'AMM.
- AAP post-AMM ayant bénéficié au préalable d'un AAP pré-AMM : la HAS adapte les dispositions du PUT-RD.

Le PUT-RD est transmis aux médecins susceptibles de prescrire le médicament à leur demande et aux pharmaciens impliqués dans l'AAP. Les prescripteurs et les pharmaciens qui dispensent le médicament en AAP ont comme pour le PUT-SP l'obligation de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-RD. Ils doivent transmettre au laboratoire exploitant le médicament, les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical.

En plus des prescripteurs et des pharmaciens, les autres personnels des établissements participant à la prise en charge du patient, peuvent également participer à la collecte des données sous la responsabilité d'un prescripteur ou d'un pharmacien.

Le PUT-RD décrit le rôle du patient, qui doit :

- Prendre connaissance des informations délivrées par son médecin et des documents d'informations sur son traitement qui lui sont remis ;
- Remplir le questionnaire de qualité de vie, handicap, fonctionnement..., si applicable ;
- Informer les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclarer lui-même sur le portail du ministère.

Il est également précisé dans le PUT-RD le rôle du laboratoire exploitant le médicament (annexe 3). Dans le cadre de ses obligations de suivi, il est prévu dans le PUT-RD que le laboratoire doit soumettre, dans une périodicité établie par le protocole, un rapport de synthèse, à la HAS, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité social et à l'ANSM (uniquement pour l'AAP pré-AMM). Ce rapport comprend :

- Une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du protocole, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi ainsi que toute information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ;
- Une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament.

La soumission de ce rapport est accompagnée de son résumé, qui une fois validé par la HAS, est envoyé par le laboratoire aux médecins prescripteurs, aux pharmaciens, aux CRPV et aux centres antipoison.

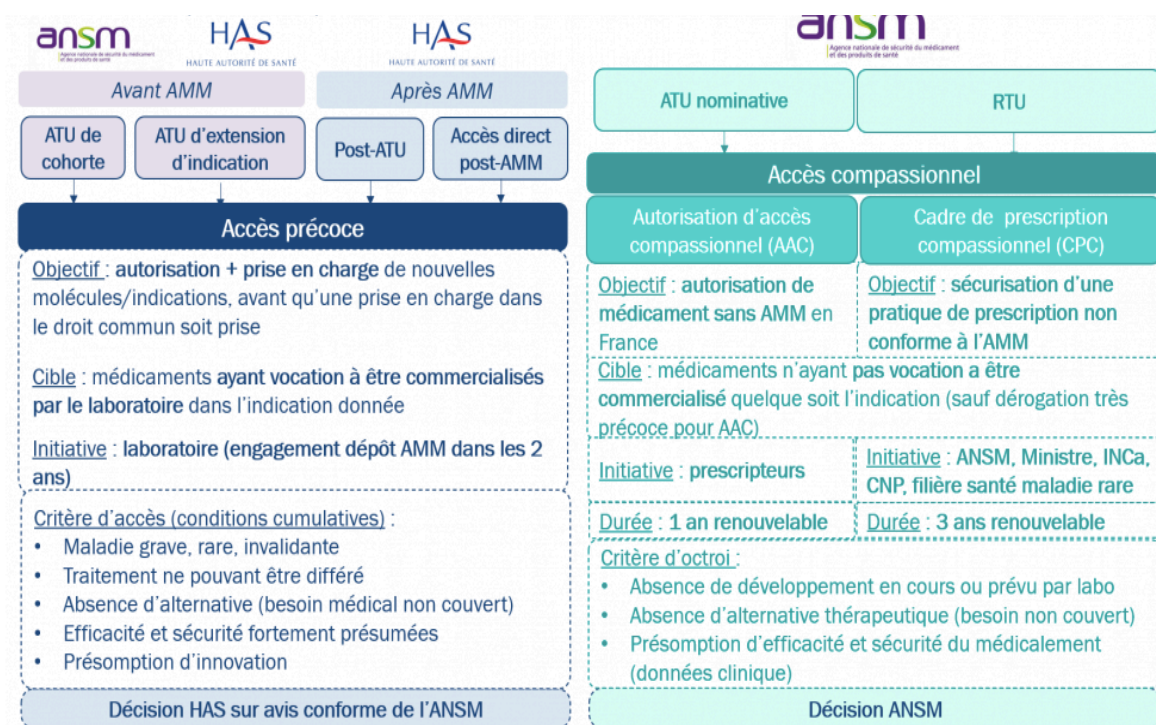


Figure 9 : Résumé du nouveau système d'accès dérogatoire(89)

### III.2.4. Prise en charge de l'accès dérogatoire

Dès l'obtention de l'AP par la HAS ou de l'AC par l'ANSM, le médicament bénéficie automatiquement d'une prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Le prix de vente du médicament est fixé librement par le laboratoire exploitant sauf si le médicament en question dispose déjà d'un prix de vente négocié ou fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS) pour une autre indication.

#### \*Accès précoce(90,91)

Les laboratoires dont au moins un des médicaments bénéficie d'une prise en charge par l'assurance maladie dans le cadre d'un AP sont soumis à certaines obligations d'un point de vue financier. Ces obligations sont décrites à l'article L.162-16-5-1-1 du CSS. Cet article stipule que le laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament en AP doit déclarer au CEPS, dans le mois qui suit l'autorisation, le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame, dès lors que celui-ci ne fait pas l'objet d'un prix maximal de vente aux établissements de santé et ne dispose pas prix administré. La CEPS rend publique cette déclaration.

Le laboratoire doit également déclarer au CEPS, tous les 15 février de chaque année, le chiffre d'affaires correspondant au médicament en AP ainsi que le nombre d'unités fournies, pour chacune des indications concernées, au titre de l'année civile précédente.

Chaque année, des remises calculées sur la base du chiffre d'affaires, doivent être reversées à l'Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale (ACOSS). Ce chiffre d'affaires est obtenu en multipliant le chiffre d'affaires total facturé par l'entreprise pour le médicament en AP par la part d'utilisation de la spécialité dans l'indication considérée. Les taux de ces remises sont fixés par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et sont récapitulés dans le tableau 10.

Une majoration des taux de remise est possible dans les conditions suivantes :

- En l'absence de dépôt d'une demande d'AMM ou d'inscription au remboursement dans le délai fixé ;
- En l'absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la demande d'inscription sur une des listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 162-22-7 du CSS ;
- En cas d'inscription au remboursement d'une autre spécialité identifiée par la HAS comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée ;
- Lorsque l'indication considérée fait l'objet, lors de la demande d'inscription sur l'une des listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 162-22-7 du CSS, d'une évaluation de la HAS remettant en cause la présomption d'innovation de la spécialité considérée.

Cette majoration ne peut en aucun cas excéder 80% du chiffre d'affaires de la spécialité hors taxes facturé aux établissements de santé pour l'indication concernée par année. Les informations sur la majoration sont résumées dans le tableau 11.

Lorsqu'un médicament pris en charge dans le cadre de l'AP est inscrit au remboursement au titre d'une AMM pour une partie ou toute l'indication faisant l'objet de l'AP, un montant de la restitution ou de la remise supplémentaire est déterminé. En effet le CEPS calcule la différence entre le prix libre fixé par le laboratoire lors de l'AP et le prix net de référence négocié entre le laboratoire et le CEPS. Lorsque cette différence supérieure à 0, le laboratoire doit rembourser cette différence à l'ACOSS. Dans le cas contraire, le laboratoire bénéficie d'un remboursement à la hauteur de la différence.

Tableau 10 : Taux de remise lors d'AP

Part du chiffre d'affaires annuel réalisé	Taux marginal de remise
0 M€ et 1 M€	10%
1 M€ et 5 M€	25%
5 M€ et 20 M€	35%
20 M€ et 50 M€	50%
50 M€ et 100 M€	60%
Au-delà de 100 M€	70%

Tableau 11 : Récapitulatif des majorations du taux de remise lors de l'AP

	Montant de la majoration	Impact moyen sur la durée d'accès précoce (tenant compte des délais actuels)
Majoration pour retard de dépôt de la demande d'AMM ou d'inscription		
A l'expiration du délai	+5 pts	NA

Majorations en cas de remise en cause de la présomption d'innovation		
ASMR IV	+10 pts	+5.4 pts vs barème initial
ASMR V	+20 pts	+6.6 pts vs barème initial
SMRi	+35 pts	NA
Majoration lors de l'arrivée d'une alternative thérapeutique		
A l'inscription de l'alternative dans le droit commun	+10 pts	NA
Majorations pour délai de négociation		
Exprimées en délai à compter du 1er passage au CEPS	90 J : +3 pts 180 J : +3 pts Par trimestre au-delà de 270 J : +5 pts	+ 1.5 pts pour les ASMR III +1.8 pts pour les ASMR IV +1pt pour les ASMR V

#### **\*Accès compassionnel(91,92)**

Lorsque le médicament en AC dispose d'une prise en charge par l'assurance maladie pour une autre indication, la prise en charge de l'indication de l'AC s'effectue sur la base du prix administré par le CEPS. Ce cas concerne les médicaments autorisés dans le CPC.

Lorsque le médicament en AC ne fait pas l'objet d'un remboursement pour aucune indication, la prise en charge se fait :

- Soit sur la base du prix facturé aux établissements de santé. Dans ce cas, le laboratoire déclare aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame sauf si un prix maximal a été établi.
- Soit, le cas échéant, sur une base forfaitaire annuelle par patient définie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Cet arrêté peut également fixer un prix de vente aux patients ou aux établissements.

Comme pour l'AP, les médicaments en AC sont soumis à un reversement de remises calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé au titre de l'indication et sur une période considérée. Les taux de ces remises sont définis selon des barèmes progressifs récapitulés dans les tableaux 12 et 13.

Une majoration de ces taux est possible lorsque le laboratoire ne dépose pas de demande d'accès précoce (+ 5 points) ou lorsque le nombre d'autorisations d'AC du médicament excède des seuils graduels fixés par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale (50 patients) (+ 2 points).

Tableau 12 : Taux de remise lors de l'AAC

Part du chiffre d'affaires annuel réalisé	Taux marginal de remise
0 M€ et 1 M€	0%
1 M€ et 2 M€	20%
2 M€ et 5 M€	60%
Au-delà de 5 M€	80%

Tableau 13 : Taux de remise lors du CPC

Part du chiffre d'affaires annuel réalisé	Taux marginal de remise
0 M€ et 1 M€	0%
1 M€ et 2 M€	10%
2 M€ et 5 M€	20%
5 M€ et 10 M€	40%
10 M€ et 20 M€	60%
Au-delà de 20 M€	80%

### III.2.5. Pharmacovigilance des accès dérogatoires(93)

Le circuit de déclaration des cas de pharmacovigilance des médicaments en accès dérogatoire diffère selon le type d'accès :

- AP pré-AMM : la déclaration se fait selon les modalités précisées dans le PUT-RD
- AP post-AMM : la notification se fait auprès du CRPV dont dépend le notificateur ou sur le portail de signalement du ministère
- CPC : la déclaration se fait auprès du CRPV dont dépend le notificateur ou sur le portail de signalement du ministère, le cas échéant, les modalités de déclarations sont précisées dans le PUT-SP
- AAC : les modalités de notification sont précisées dans le PUT-SP. Pour les médicaments ne disposant pas de PUT-SP comme le cas du risankizumab dans la MC, la déclaration se fait au CRPV dont dépend le notificateur ou via le portail de signalement du ministère.

Pour les médicaments en accès dérogatoire ayant une AMM dans au moins un pays de l'espace économique européenne (EEE), les cas de pharmacovigilance remontés à l'ANSM

par les CRPV sont déclarés sur la base publique de pharmacovigilance européenne : EudraVigilance. Ces cas ainsi que leurs narratifs doivent figurer dans le rapport de synthèse.

En ce qui concerne les médicaments en accès dérogatoire n'ayant pas d'AMM dans aucun pays de l'EEE, le laboratoire peut récupérer les données sur les cas de pharmacovigilance reçus par l'ANSM en formulant des demandes dans lesquelles doit être mentionné la dénomination commune internationale (DCI) du médicament.

La récupération des cas déclarés aux CRPV ou via le portail de signalement du ministère permet au laboratoire d'avoir connaissance de tous les cas de pharmacovigilance survenus lors de l'accès dérogatoire de son médicament.

Des notifications sont également possibles directement au laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament. Le laboratoire, selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance, a l'obligation de prendre et d'enregistrer ces cas. Les cas signalés au laboratoire lors d'un accès dérogatoire doivent être mentionnés dans les rapports de tolérance dont le rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement (DSUR : *Development safety update report*).

## Conclusion

---

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique de l'intestin qui peut avoir des conséquences dévastatrices sur la qualité de vie des patients. Les traitements disponibles jusqu'à présent, bien qu'efficaces pour certains, ne conviennent pas toujours à tous les patients, et beaucoup d'entre eux souffrent de symptômes persistants malgré un traitement médical approprié. C'est dans ce contexte que de nouvelles approches thérapeutiques, telles que le risankizumab, ont été développées pour répondre aux besoins non satisfaits des patients atteints de la MC.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-23 (IL-23), une cytokine inflammatoire clé impliquée dans la pathogenèse de la MC. En inhibant sélectivement l'IL-23, le risankizumab vise à atténuer l'inflammation intestinale et à améliorer les symptômes des patients atteints de cette maladie.

L'efficacité du risankizumab a été étudiée dans plusieurs essais cliniques, et les résultats montrent des signes encourageants. Il a été observé que le médicament pouvait induire la rémission clinique et endoscopique chez un pourcentage significatif de patients. De plus, il a été rapporté que le risankizumab était efficace chez des patients précédemment résistants à d'autres traitements, ce qui en fait une option précieuse pour les cas les plus difficiles à traiter. Ces données suggèrent que le risankizumab pourrait potentiellement changer la donne pour de nombreux patients atteints de la MC en leur offrant une chance d'amélioration significative de leur état de santé.

La tolérance du risankizumab semble généralement satisfaisante, avec un profil d'effets secondaires similaire à celui des autres traitements biologiques utilisés dans la MC. Les effets indésirables les plus couramment observés incluent des réactions au site d'injection, des infections et des réactions d'hypersensibilité. Cependant, il est essentiel de noter que le suivi à long terme est nécessaire pour détecter d'éventuels effets indésirables rares ou retardés. De plus, comme pour tout médicament, la tolérance peut varier d'un patient à l'autre, et il est donc important de personnaliser la prise en charge en fonction des besoins individuels. Le risankizumab a obtenu son AMM mais n'est toujours pas remboursé et est impliqué dans un système d'accès dérogatoire.

Les accès dérogatoires permettent aux patients qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques viables d'avoir accès à des médicaments en cours de développement ou à des traitements qui n'ont pas encore reçu d'approbation réglementaire complète. Dans le cas de la MC, où de nombreux patients continuent de souffrir malgré les traitements existants, ces mécanismes offrent un espoir vital. Ils permettent aux patients d'accéder à des médicaments comme le risankizumab lorsque d'autres traitements ont échoué, ou lorsque les traitements disponibles ne sont pas suffisamment efficaces.

Lors de la déclaration des événements indésirables via le portail de signalement du ministère, les déclarants notifient très rarement le type d'autorisation du médicament (AMM, AC ou AP). Cela rend donc difficile le travail des CRPV pour la notification des cas à l'ANSM. Il faudrait peut-être renforcer la communication auprès des professionnels de santé et des patients sur le remplissage des fiches de déclaration des événements indésirables. Un envoi de façon régulière de la liste mise à jour des médicaments en accès dérogatoire pourrait permettre une identification rapide des cas survenus lors des accès dérogatoires par les CRPV.

## Références bibliographiques

---

1. Article R163-9 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043912065](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043912065)
2. Accès au marché [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
3. VIDAL [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Les symptômes des poussées de la maladie de Crohn. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/symptomes.html>
4. Inserm [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
5. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2006;12(3):218-26.
6. Colombel JF, Vernier-Massouille G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL. Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* juin 2007;191(6):1105-23.
7. Lamoril J. Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles Genetic aspects of Crohn's disease: a review.
8. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet.* 15 avr 2006;367(9518):1271-84.
9. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature.* 29 févr 1996;379(6568):821-3.
10. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Hum Genet.* avr 2002;70(4):845-57.
11. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science.* déc 2006;314(5804):1461-3.
12. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* déc 1989;34(12):1841-54.
13. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* juin 1992;33(6):779-82.
14. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* mai 1990;98(5 Pt 1):1123-8.
15. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* janv 2003;124(1):40-6.
16. VIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Les complications de la maladie de Crohn. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/complications.html>
17. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 16 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
18. Viennot S. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019).



19. CREGG [Internet]. [cité 6 août 2023]. Fiches de recommandations : Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn. Disponible sur : <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/evaluation-de-l-activite-des-maladies-de-crohn/>
20. Maladie de Crohn : quel traitement ? [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/traitement>
21. VIDAL [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Recommandations Crohn (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
22. Résumé des Caractéristiques du Produit Budésonide [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219879.htm>
23. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0196482.htm>
24. BUDESONIDE (ENTOCORT ®, MIKICORT®) et BUDESONIDE LP (CORTIMENT®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-budesonide-entocort-mikicort>
25. VIDAL [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Les traitements de la maladie de Crohn. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/medicaments.html>
26. Corticoïdes : CORTANCYL®, SOLUPRED®, SOLUMEDROL®, CELESTENE®, BETNESOL®, COLOFOAM® [Internet]. GETAID. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoïdes-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>
27. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext; 1997. 182 p.
28. Corticoïdes : CORTANCYL®, SOLUPRED®, SOLUMEDROL®, CELESTENE®, BETNESOL®, COLOFOAM® [Internet]. GETAID. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoïdes-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>
29. Résumé des Caractéristiques du Produit Azathioprine [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0257376.htm>
30. AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPURINE (PURINETHOL®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
31. FMC-HGE [Internet]. 2002 [cité 19 juill 2023]. Résistance à l'azathioprine au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI). Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/resistance-a-lazathioprine-au-cours-des-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-lintestin-mici/>
32. Immunitaire MS. Le facteur de nécrose tumorale alpha : un équilibre nécessaire [Internet]. Monsystemeimmunitaire. 2017 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.monsystemeimmunitaire.fr/le-facteur-de-necrose-tumorale-alpha-un-equilibre-necessaire/>
33. Utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha en France | L'Assurance Maladie [Internet]. 2022 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2022-utilisation-biosimilaires-anti-tnf-alpha>
34. hulio-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hulio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hulio-epar-product-information_fr.pdf)
35. humira-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf)

36. [hyrimoz-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_fr.pdf)
37. [yuflyma-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yuflyma-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yuflyma-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yuflyma-epar-product-information_fr.pdf)
38. [flixabi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_fr.pdf)
39. [inflectra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inflectra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_fr.pdf)
40. [remicade-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_fr.pdf)
41. [remsim-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_fr.pdf)
42. [entyvio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_fr.pdf)
43. [rinvoq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf)
44. Upadacitinib – RINVOQ® [Internet]. GETAID. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/upadacitinib-rinvoq>
45. Ustekinumab : STELARA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 3 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
46. [anx\\_157258\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221109157258/anx_157258_en.pdf) [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221109157258/anx\\_157258\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221109157258/anx_157258_en.pdf)
47. [skyrizi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf)
48. Risankizumab : SKYRIZI® [Internet]. GETAID. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/risankizumab-skyrizi>
49. Boschetti G, Nancey S, Kanjarawi R, Almeras T, Ruel K, Kaiserlian D, et al. Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 1 juin 2012;19(6):446-54.
50. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. févr 2012;135(2):112-24.
51. Cordes F, Foell D, Ding JN, Varga G, Bettenworth D. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 28 juill 2020;26(28):4055-75.
52. Risankizumab (SKYRIZI®) [Acthera] [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur : [https://acthera.univ-lille.fr/co/Risankizumab\\_\\_SKYRIZI\\_\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Risankizumab__SKYRIZI__1.html)
53. Peyrin-Biroulet L, Ghosh S, Lee SD, Lee WJ, Griffith J, Wallace K, et al. Effect of risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from

phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2023;57(5):496-508.

54. CT-20085\_SKYRIZI\_PIC\_EI\_AvisDef\_CT20085.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20085\\_SKYRIZI\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20085.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20085_SKYRIZI_PIC_EI_AvisDef_CT20085.pdf)

55. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis.* févr 2017;11(2):165-74.

56. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* avr 2021;160(5):1570-83.

57. Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 1999;28(4):S23-27.

58. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mai 2009;29(9):1032-41.

59. FACIT Group [Internet]. [cité 26 juill 2023]. FACIT-Fatigue. Disponible sur: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>

60. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d'utilisation (atu) - archives. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-archives-id14188.html>

61. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041721215/2020-10-01/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/2020-10-01/)

62. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

63. de Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. *Revue d'Histoire de la Pharmacie.* 2004;92(341):47-54.

64. LOI no 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (1). 92-1279 déc 8, 1992.

65. LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire (1). 96-452 mai 28, 1996.

66. ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Demande d'ATU de cohorte. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-datu-de-cohorte>

67. Lexbase éditeur juridique [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Règlement (CE) n° 726/2004 Parlement européen et du Conseil, 31-03-2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments | Lexbase. Disponible sur : <https://www.lexbase.fr/texte-de-loi/reglement-ce-n-7262004-parlement-europeen-et-du-conseil-31032004-etablissant-des-procedures-communau/L1989DYC.html>

68. Médicaments sous ATU : de nouvelles conditions de prise en charge [Internet]. 2019 [cité 23 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.editions-legislatives.fr/actualite/medicaments-sous-atu-de-nouvelles-conditions-de-prise-en-charge/>

69. Sakhri DL. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2022;  
 70. download.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/media/19177/download?inline>
71. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628309](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309)
72. Article R5121-74-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043761619](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761619)
73. Article R5121-74-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045163172/2023-09-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045163172/2023-09-27)
74. Article R5121-74-10 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043751697](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043751697)
75. Article R5121-76-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045166773/2023-09-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045166773/2023-09-27)
76. Article R5121-76-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045166765/2023-09-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045166765/2023-09-27)
77. Article R5121-76-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045166762/2023-09-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045166762/2023-09-27)
78. Boudon M. Accès au marché et prix des médicaments - France.
79. Article R5121-76-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045166734](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045166734)
80. Sous-section 3 : Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (Articles R5121-74-5 à R5121-74-6) - Légifrance [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000043751638/2023-08-17/?isSuggest=true>
81. Modèle de Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) Accès compassionnel - Recherche Google [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.google.com/search?sca\\_esv=569441480&rlz=1C1GCEA\\_enFR1020FR1020&q=Mod%C3%A8le+de+Protocole+d%27Utilisation+Th%C3%A9rapeutique+et+de+suivi+des+patients+\(PUT-SP\)+Acc%C3%A8s+compassionnel&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwiq6qqI2c-BAXVDzgiHHaU2AmIQBSgAegQICBAB&biw=1920&bih=912](https://www.google.com/search?sca_esv=569441480&rlz=1C1GCEA_enFR1020FR1020&q=Mod%C3%A8le+de+Protocole+d%27Utilisation+Th%C3%A9rapeutique+et+de+suivi+des+patients+(PUT-SP)+Acc%C3%A8s+compassionnel&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwiq6qqI2c-BAXVDzgiHHaU2AmIQBSgAegQICBAB&biw=1920&bih=912)
82. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041721215/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/)
83. Matrice de dossier type - Accès précoce [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p\\_3274134](https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3274134)
84. Judith F. Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. 2021;
85. Article R5121-72-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043751069/2023-10-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043751069/2023-10-01)
86. Article R5121-70 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 oct 2023].

- Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043761635](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761635)
87. Article R5121-70-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043761628/2023-10-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761628/2023-10-01)
88. ANSM [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Demande d'autorisation d'accès précoce. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-daccs-precoce>
89. Médicament en accès précoce – accès compassionnel | OMEDIT Nouvelle-Aquitaine Guadeloupe [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.omedit-nag.fr/medicament-en-acces-precoce-acces-compassionnel>
90. Article L162-16-5-1-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046812655](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046812655)
91. DGOS ;DGS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 5 oct 2023]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
92. Article L162-16-5-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033715562](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033715562)
93. ANSM [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Pharmacovigilance - Questions réponses - Accès dérogatoire aux médicaments non autorisés en France pour le traitement de pathologies graves. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacovigilance-acces-precoce-et-acces-compassionnel-questions-reponses>

## Annexes

---

Annexe 1. Résultat des études de phase 3 du risankizumab dans la maladie de Crohn (54)	79
Annexe 2. Modèle de PUT-SP (81)	81
Annexe 3. Rôle du laboratoire exploitant selon le PUT-RD	107
Annexe 4. Circuit de demande d'une autorisation d'accès compassionnel(78)	108

**Annexe 1. Résultat des études de phase 3 du risankizumab dans la maladie de Crohn (54)**

Tableau 14 : Résultat d'efficacité de l'étude ADVANCE

	ADVANCE		
	Groupe A (N= 336) %	Groupe C (N= 175) %	Différence ajustée (IC à 95%), p<0,001
Co-critères d'évaluation principaux			
Rémission clinique à la semaine 12	43,5%	21,7%	21,9%, [13,8 ; 29,9]
Réponse endoscopique à la semaine 12	40,3%	12%	28,3%, [21,2% ; 35,4%]
Critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha			
Score CDAI < 150 à la semaine 12	45,2%	25,6%	20,7% [12,4 ; 29,0],
Cicatrisation muqueuse à la semaine 12	21%	7,6%	13,7% [7,9 ; 19,5]
Hospitalisations	3,3%	12%	-8,7% [-13,9 ; -3,5]

Tableau 15 : Résultat d'efficacité de l'étude MOTIVATE

	MOTIVATE		
	Groupe A (N= 191) %	Groupe C (N= 187) %	Différence ajustée (IC à 95%), p<0,001
Co-critères d'évaluation principaux			
Rémission clinique à la semaine 12	34,6%	19,3%	15,2%, [6,4% ; 24,0%]
Réponse endoscopique à la semaine 12	28,8%	11,2%	17,6%, [9,9% ; 25,4%]
Critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha			

Score CDAI < 150 à la semaine 12	42,0%	19,8%	22,1%, [13,1 ; 31,0]
Cicatrisation muqueuse à la semaine 12	13,8%	4,3%	9,4%, [3,8 ; 15,1]
Hospitalisations	3,1%	11,2%	-8,1%, [-13,2 ; -2,9], p = 0,002

Tableau 16 : Résultat d'efficacité de l'étude FORTIFY

	FORTIFY		
	Groupe E (N= 141) %	Groupe D (N= 164) %	Différence ajustée (IC à 95%), p<0,001
Co-critères d'évaluation principaux			
Rémission clinique à la semaine 52	51,8%	39,6%	15,2% [4,9% ; 25,4%]
Réponse endoscopique à la semaine 52	46,5%	22,0%	27,8% 5 [18,7% ; 37,0%]
Critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha			
Score CDAI < 150 à la semaine 52	52,2%	40,9%	14,6%, [4,3% ; 25,0%]
Cicatrisation muqueuse à la semaine 52	30,5%	10,5%	22,0%, [14,3% ; 29,7%]
Rémission endoscopique à la semaine 52	39,1%	12,8%	28,5%, [19,9% ; 37,0%]



## Annexe 2. Modèle de PUT-SP (81)

# Modèle de Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Accès compassionnel – Nom du médicament

La proposition de PUT-SP soumise par le laboratoire doit être rédigée en français selon ce modèle. L'ensemble des éléments proposés sont susceptibles d'être modifiés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le cas échéant. Le PUT-SP final sera publié sur le site internet de l'ANSM au sein du référentiel des accès dérogatoires.

La demande	
Spécialité	Renseigner le nom de spécialité si déjà déterminé
DCI	Si la DCI n'est pas disponible, renseigner la dénomination provisoire du médicament
Critères d'octroi	À compléter par l'ANSM
Périodicité des rapports de synthèse	À compléter par l'ANSM
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	Renseigner adresse mail générique + tél
Contact à l'ANSM	<a href="mailto:aac@ansm.sante.fr">aac@ansm.sante.fr</a>
CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant	À compléter par l'ANSM
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	Renseigner adresse mail générique + tél

Dernière date de mise à jour : à compléter par l'ANSM.

**Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :**

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

# Glossaire

**AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel**

**AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**

**ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé**

**ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation**

**E-saturne : application de téléservice de demandes d'AAC**

**RCP : résumé des caractéristiques du produit**

**NIP : note d'information prescripteur**

**PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

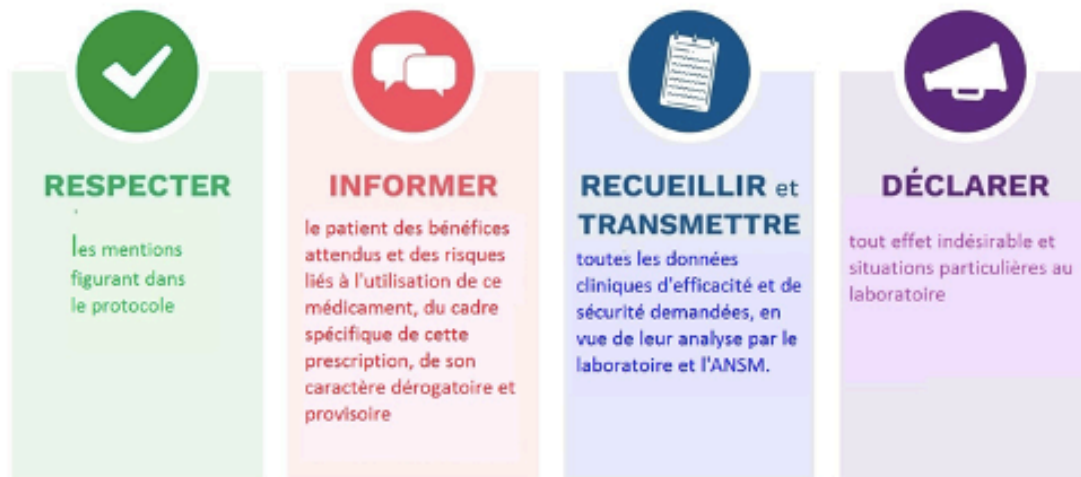
# Sommaire

<b>Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur</b>	<b>3</b>
<b>Le médicament</b>	<b>3</b>
<b>Calendrier des visites</b>	<b>3</b>
<b>Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients</b>	<b>3</b>
<b>Annexes</b>	<b>3</b>
Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données	3
Annexe 2. Rôle des différents acteurs	3
Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Nom du médicament	3
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	3

# Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

\* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionnel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
  - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
  - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#)) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données<sup>1</sup>.

## Le médicament

**Cette section doit être pré-remplie par le laboratoire. L'ensemble des éléments proposés est toutefois susceptible d'être modifié par l'ANSM le cas échéant.**

Cette section résume les principales caractéristiques du médicament disponibles et ses conditions d'utilisation. Si le médicament dispose d'une AMM à l'étranger, il est impératif de se référer au RCP en vigueur pour l'utilisation du médicament notamment concernant les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. En l'absence d'une telle AMM, se référer à la note d'information prescripteur (NIP) ]

### Spécialité(s) concernée(s)

**Indiquer la ou les forme(s) pharmaceutique(s) complète(s). Si la DCI n'est pas encore établie, indiquer le nom de code ]**

### Caractéristiques du médicament

**Proposer une description synthétique de la classe thérapeutique, du mode d'action, des objectifs du traitement. Une référence aux essais cliniques en cours ou finalisés peut être apportée. ]**

### Critères d'octroi

**Indications ou situations cliniques et population cible et destinés à constituer les critères publiés dans le référentiel de l'ANSM. ]**

### Posologie

**Indiquer la dose, la voie d'administration, la durée de traitement si définie et la fréquence d'administration ]**

### Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter à [l'annexe 2](#) pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

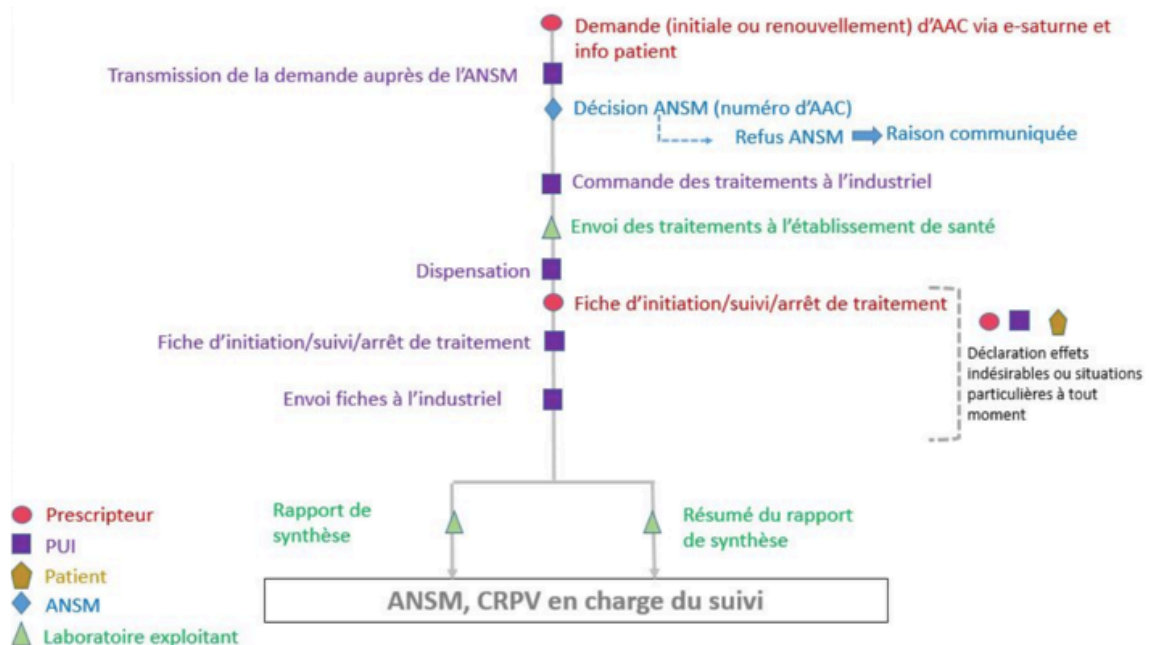
**Mentionner les éventuelles conditions de prescription et de délivrance particulières ]**

# Calendrier des visites

[Ce calendrier type est à adapter au médicament en AAC. Le laboratoire doit en particulier proposer un calendrier des visites de suivi (insérer des colonnes au besoin).]

	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM	Première administration (Fiche d'initiation)	Suivi du traitement et/ou arrêt (Fiches de suivi)
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X		
<b>Collecte de données sur les caractéristiques des patients</b>			
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	X		
Bilan biologique (le cas échéant)	X	X	X
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X	X	
Test de grossesse (le cas échéant)	X	X	X
<b>Collecte de données sur les conditions d'utilisation</b>			
Posologie et traitements associés	X	X	X
Interruption de traitement			X
<b>Collecte de données d'efficacité (à adapter selon le médicament)</b>			
Données de survie, le cas échéant			X
Critère d'efficacité (à préciser)		X	X
<b>Collecte de données de tolérance/situations particulières</b>			
Suivi des effets indésirables/situation particulières		X	X

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

## Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

Pour faciliter la collecte et l'interprétation des données, il est recommandé de limiter les champs de texte libre et de favoriser le remplissage des fiches sous forme de choix multiples ou de menu déroulant.

Il est également préconisé de privilégier le recours aux plateformes électroniques pour faciliter la saisie de données, s'assurer de leur traçabilité et éviter les données manquantes. Dans la mesure du possible, en cas d'utilisation d'une plateforme électronique, les fiches proposées devront refléter l'interface informatique visible par les prescripteurs et pharmaciens.]

- [Fiche d'initiation de traitement](#)
- [Fiches de suivi de traitement](#)
- [Fiche d'arrêt définitif de traitement](#)
- [Fiche de déclaration d'effet indésirable](#)
- [Fiche de signalement de situations particulières](#)

[Le laboratoire doit préciser le mode de collecte de données (web-plateforme, papier, hybride ...)]

# Fiche d'initiation de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre avec l'AAC au laboratoire

Date de la demande :

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) :  Prénom (2 premières lettres) :

Date de naissance\* :  (MM/AAAA) Poids (kg) :  Taille (cm) :

*[Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.]*

Sexe : M  F

*[Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.]*

L'autorisation d'accès compassionnel ne remplace pas l'essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n'est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France.

Ajouter lien(s) vers un site d'information sur les essais cliniques en cours exemple : [EU clinical trials register](#).

Dans le cas d'impossibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l'objet de la demande d'autorisation d'accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l'essai clinique :

## Maladie

### Diagnostic et état du patient

Proposer des phrases types résumant le stade, l'histologie, le diagnostic complet en lien avec la situation en AAC et le contexte clinique.

### Traitements antérieurs

Proposer des phrases types résumant les traitements antérieurs (nombre et lignes de traitements antérieurs exigés pour être éligible à l'AAC)

### Comorbidités

Préciser les comorbidités significatives du patient.

## Biologie (optionnel)

Proposer des phrases types pour rapporter les résultats des examens biologiques indispensables à l'éligibilité à l'AAC ou pour le suivi des patients. Cette section peut être supprimée si non pertinente.

## Traitement par [Nom du médicament]

### Posologie et durée envisagée

[Proposer des phrases types résumant la posologie envisagée avec la dose, la voie d'administration, la durée de traitement (si pertinent) et la fréquence d'administration. Si des écarts sont effectués par rapport à la posologie recommandée, le prescripteur devra le justifier.]

### Traitements concomitants et/ou soins de support (optionnel)

[Proposer des phrases types résumant les traitements concomitants (y compris les soins de support).]

Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer à la note d'information du prescripteur, le cas échéant au RCP (étranger) du médicament [insérer lien vers la NIP ou le RCP]

## Engagement du prescripteur

### Critères d'octroi

[Reflète des critères d'octroi du référentiel]

Lister les contre-indications éventuelles au traitement

Ne pas oublier test de grossesse et contraception si nécessaires chez les femmes/hommes en âge de procréer.]

**Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d'AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande (insérer le lien).**

Si non conforme, justification de la demande : [Justification de la demande]

**J'ai remis les documents d'information au patient (disponible en [annexe 3](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :**  Oui  Non

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : [ ]	Nom/Prénom : [ ]
Spécialité : [ ]	N° RPPS : [ ]
N° RPPS : [ ]	Hôpital :
Hôpital :	[ ] CHU [ ] CHG [ ] CLCC [ ] centre privé
[ ] CHU [ ] CHG [ ] CLCC [ ] centre privé	Numéro FINESS : [ ]
Numéro FINESS : [ ]	Tel: [Numéro de téléphone]
Tel: [Numéro de téléphone]	E-mail: [xxx@domaine.cor]
E-mail: [xxx@domaine.cor]	



Date : [ / / ]	Date : [ / / ]
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

[Insérer la mention d'information RGPD précisant notamment la finalité de ce traitement et les modalités d'exercice des droits des médecins prescripteurs et pharmaciens]

## Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : [ J \_ / J \_ / \_ \_ ]

Visite de suivi n° [ à compléter ]

[ Proposer une périodicité des fiches en fonction du calendrier des visites (exemples :  M1  M2 ...  S1 )

### Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : [ Cliquez ici pour entrer du texte ] Prénom (2 premières lettres) : [ Cliquez ici pour entrer du texte ]

N° d'AAC de l'ANSM: [ Cliquez ici pour entrer du texte ]

### Conditions d'utilisation

Date de la première administration : [ J \_ / J \_ / \_ \_ ]

### Posologie et durée prescrite

[ À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement ]

Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

[ Si oui, préciser ]

[ Proposer des phrases types résumant la posologie envisagée avec dose, la voie d'administration, la durée de traitement (si pertinent) et la fréquence d'administration ]

### Traitements concomitants et/ou soins de support

[ À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement ]

Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

[ Si oui, préciser ]

[ Proposer des phrases types résumant les traitements concomitants (y compris les soins de support) ]

### Interruption/arrêt temporaire de traitement

Oui  Non

[ Si oui, préciser les raisons ]

[ Proposition de phrases types pour rapporter les motifs et dates des éventuelles interruptions de traitement ]

Si un arrêt définitif du traitement a eu lieu, faire un renvoi vers la fiche d'arrêt de traitement

Si l'arrêt est dû à un effet indésirable, faire un renvoi à la fiche de déclaration des effets indésirables.

# Évaluation de l'effet du traitement par Nom du médicament

## Variable d'efficacité 1 (à préciser)

[Proposer des phrases types permettant de standardiser la collecte du ou des critères d'efficacité]

## Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t'il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ?  Oui  Non

| Si oui, procéder à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Apparition d'une contre-indication au traitement prescrit  Oui  Non

Si oui, préciser et compléter la fiche d'arrêt définitif.

Vérification du suivi de la contraception, le cas échéant.

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : [ ]	Nom/Prénom [ ] :
Spécialité : [ ]	N° RPPS : [ ]
N° RPPS : [ ]	Hôpital :
Hôpital :	[ ] CHU [ ] CHG [ ] CLCC [ ] centre privé
[ ] CHU [ ] CHG [ ] CLCC [ ] centre privé	N° FINESS : [ ]
N° FINESS : [ ]	Tél : [Numéro de téléphone]
Tél : [Numéro de téléphone]	E-mail : [ ]
E-mail : [ ]	Date : [ ]
Date : [ ]	Cachet et signature du pharmacien :
Cachet et signature du médecin :	

## Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l'arrêt définitif de traitement : [ / / ]

### Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : [ \_ | \_ | \_ ] Prénom (2 premières lettres) : [ \_ | \_ ]

N° dernière AAC de l'ANSM: [Cliquez ici pour entrer du texte](#)

Posologie à l'arrêt du traitement : [ ]

### Raisons de l'arrêt du traitement

Fin de traitement tel que prévu par le schéma thérapeutique (mention à supprimer si durée non définie)

Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe

Survenue d'une contre-indication

| Préciser :

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

| Si considéré comme un manque d'efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès

→ Date du décès : [ / / ]

→ Raison du décès :  Décès lié à un effet indésirable

| Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison : [ ]

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : [ / / ]

Ne remplit plus les critères d'octroi, préciser :

[ ]

Autre, préciser : [ ]

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : [ ]	Nom/Prénom : [ ]
Spécialité : [ ]	N° RPPS : [ ]
N° RPPS : [ ]	Hôpital : [ ]
Hôpital : [ ]	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	N° FINESS : [ ]
N° FINESS : [ ]	

Tél : [Numéro de téléphone] E-mail: [xxx@domaine.com]  Date : [ / / ] Cachet et signature du médecin :	Tél : [Numéro de téléphone] E-mail: [xxx@domaine.com]  Date : [ / / ] Cachet et signature du pharmacien :
--	---

### Fiche de déclaration des effets indésirables

Fiche à transmettre au laboratoire

[Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.]

]  
]  
]  
]  
]

### Fiche de signalement de situations particulières

Fiche à transmettre au laboratoire

[Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.]

]  
]  
]

## Annexe 2. Rôle des différents acteurs

### 1. Rôle des professionnels de santé

#### 1.1. Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT-SP et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en [annexe 3](#), le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
  - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
  - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel;
  - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
  - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur :

- informe le médecin traitant du patient
- remplit la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

- remplir la fiche de suivi correspondante,
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe 4](#),
- remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d'arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 9.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

## 1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- complète la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
- commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe 4](#).

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu'il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

## 2. Rôle du patient

Tout patient :

- prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3](#)) ;
- informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches d'initiation de traitement, de suivi et d'arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
- est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1<sup>ère</sup> page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,

- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
- organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC ;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- s'est engagé, en cas de développement en cours dans l'indication en vue d'une demande d'AMM, à demander une autorisation d'accès précoce auprès de la HAS et de l'ANSM

## 4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
- évalue les demandes d'AAC pour chaque patient,
- valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports ;
- informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
- modifie le PUT-SP en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/#collapse-1>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.



## 5. Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC (*à supprimer si pas de CRPV*)

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1<sup>ère</sup> page le cas échéant assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

## Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Nom du médicament

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel
- une [note d'information sur le traitement des données personnelles](#).

## Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée

**Votre médecin vous a proposé un traitement par [nom du médicament] dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).**

**Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.**

### Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'AAC s'accompagne d'un recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l'ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l'ANSM afin d'évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examens supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L'AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

## En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

**[Mettre ici les caractéristiques du médicament, son conditionnement, les précautions d'emploi, etc.]**

## À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

### À chaque consultation

- ➔ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d'un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

### Chez vous, entre les consultations

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

## Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

## Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d'un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

## Pour en savoir plus

- ➔ Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l'ANSM, lien à venir), (à supprimer si pas de notice)
- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
- ➔ Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

**L'industriel peut ici préciser des noms d'associations s'il en a connaissance.**

]

Ce document a été élaboré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire [à compléter] et les membres d'associations de patients [à citer le cas échéant]

## Note d'information destinée au prescripteur

[A compléter si pas de RCP étranger]

## Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

Uniquement en cas de recueil de données

Ce document est une proposition de note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles à adapter au médicament.]

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Indiquer le nom exact de votre laboratoire. Il s'agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

### À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

### Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l'adresse suivante : [A compléter si votre laboratoire dispose d'un portail de transparence]

## Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

Uniquement en cas de recueil de données

Ce document est une proposition de note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles à adapter au médicament.]

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Indiquer le nom exact de votre laboratoire. Il s'agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

### À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

### Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l'adresse suivante : [A compléter si votre laboratoire dispose d'un portail de transparence]

## Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de [indiquer le nom exact de votre laboratoire] et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe [à préciser] auquel appartient [à préciser].

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire [indiquer le nom exact de votre laboratoire] à l'ANSM [ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné en charge du suivi du médicament le cas échéant].

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

## Transferts hors Union européenne

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données personnelles hors Union européenne.

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

[Détaillez les mesures de protection

]

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique [indiquer le nom exact de votre laboratoire].

## Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de [indiquer la durée de conservation] pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant [indiquer la durée de conservation]. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

## Les données seront-elles publiées ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

## Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante [à préciser] pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).



## Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

## Comment et à qui déclarer ?

### **Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

### **Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

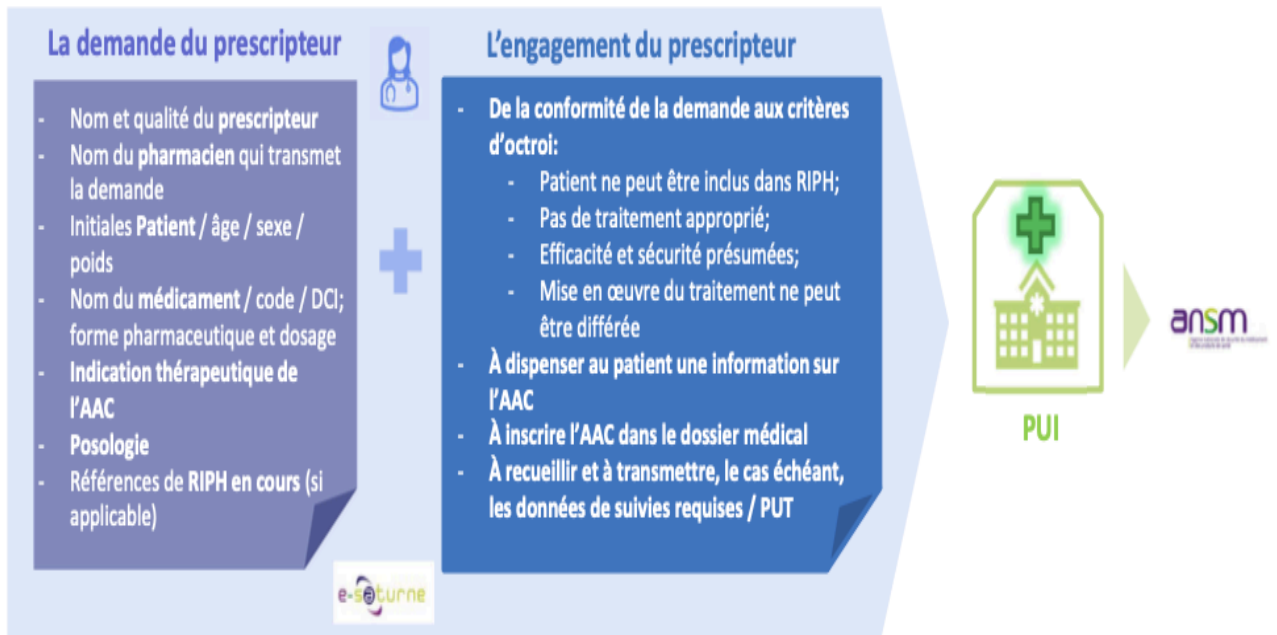
## Annexe 3. Rôle du laboratoire exploitant selon le PUT-RD

### 3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches d'accès au traitement, d'instauration et de suivi, et intègre les données dans sa base de suivi de l'accès précoce ;
- adresse, au prescripteur et à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné, le numéro patient d'accès précoce, après avoir vérifié que le prescripteur ait certifié que le patient remplissait les critères d'éligibilité à l'accès précoce;
- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-RD, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance . Il établit selon la périodicité définie en 1<sup>er</sup> page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à la HAS [phrase à insérer pour les accès précoces pré-AMM uniquement], puis transmet le résumé de ce rapport, publié par la HAS et [pour les accès précoces pré-AMM uniquement], aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai [phrase à insérer pour les accès précoces pré-AMM uniquement] en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en accès précoce (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
- finance le recueil des données dans le cadre de l'accès précoce, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse exhaustive des données ;
- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre de l'accès précoce ;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- assure la continuité des traitements initiés dans le cadre de l'accès précoce dans les conditions visées à l'article L. 162-16-5-4 du Code de la Sécurité sociale.

## Annexe 4. Circuit de demande d'une autorisation d'accès compassionnel(78)



PUI = Pharmacie à usage intérieur

leem

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **[Prise en charge de la maladie de Crohn : Efficacité et tolérance du risankizumab, un médicament en accès compassionnel]**

---

La maladie de Crohn, une affection intestinale inflammatoire chronique, peut profondément affecter la vie des patients, en dépit des traitements existants. Dans ce contexte, le risankizumab, un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-23 (IL-23), émerge comme une lueur d'espoir.

Les premières études cliniques montrent que le risankizumab pourrait être une option thérapeutique prometteuse, en particulier pour les cas graves et résistants. Il est capable d'induire la rémission chez un nombre significatif de patients, y compris ceux qui n'ont pas répondu à d'autres traitements. Bien que généralement bien toléré, un suivi à long terme est nécessaire pour identifier d'éventuels effets secondaires rares.

Malgré son autorisation de mise sur le marché, le risankizumab n'est pas encore remboursé et est accessible via un système d'accès dérogatoire, qui offre de l'espoir aux patients n'ayant pas d'autres options thérapeutiques. Cependant, la notification des effets indésirables de ces médicaments en accès dérogatoire présente des défis, en partie dus au manque de précision dans les déclarations. Une meilleure communication et une documentation améliorée sont essentielles pour faciliter la surveillance de ces traitements et optimiser les bénéfices qu'ils peuvent offrir aux patients atteints de la maladie de Crohn.

---

Mots-clés : Maladie de Crohn, prise en charge, risankizumab, accès dérogatoire

## **[Management of Crohn's Disease: Efficacy and Tolerance of Risankizumab, an early access medicine]**

---

Crohn's disease, a chronic inflammatory intestinal condition, can profoundly impact patients' lives despite existing treatments. In this context, risankizumab, a monoclonal antibody targeting interleukin-23 (IL-23), emerges as a ray of hope.

Initial clinical studies suggest that risankizumab could be a promising therapeutic option, particularly for severe and treatment-resistant cases. It has the potential to induce remission in a significant number of patients, including those who have not responded to other treatments. Although generally well-tolerated, long-term monitoring is necessary to identify potential rare side effects.

Despite receiving market approval, risankizumab is not yet reimbursed and is accessible through a special access system, providing hope for patients with no other therapeutic alternatives. However, reporting adverse effects of these medications under the special access system poses challenges, partly due to imprecise reporting. Enhanced communication and documentation are essential to facilitate the monitoring of these treatments and maximize the benefits they can offer to Crohn's disease patients.

---

Keywords : Crohn's disease, treatment, risankizumab, early access

