

24^{ème} réunion annuelle du CEREVANCE

Observatoire des traitements : vers un cadre de prescription compassionnelle rituximab

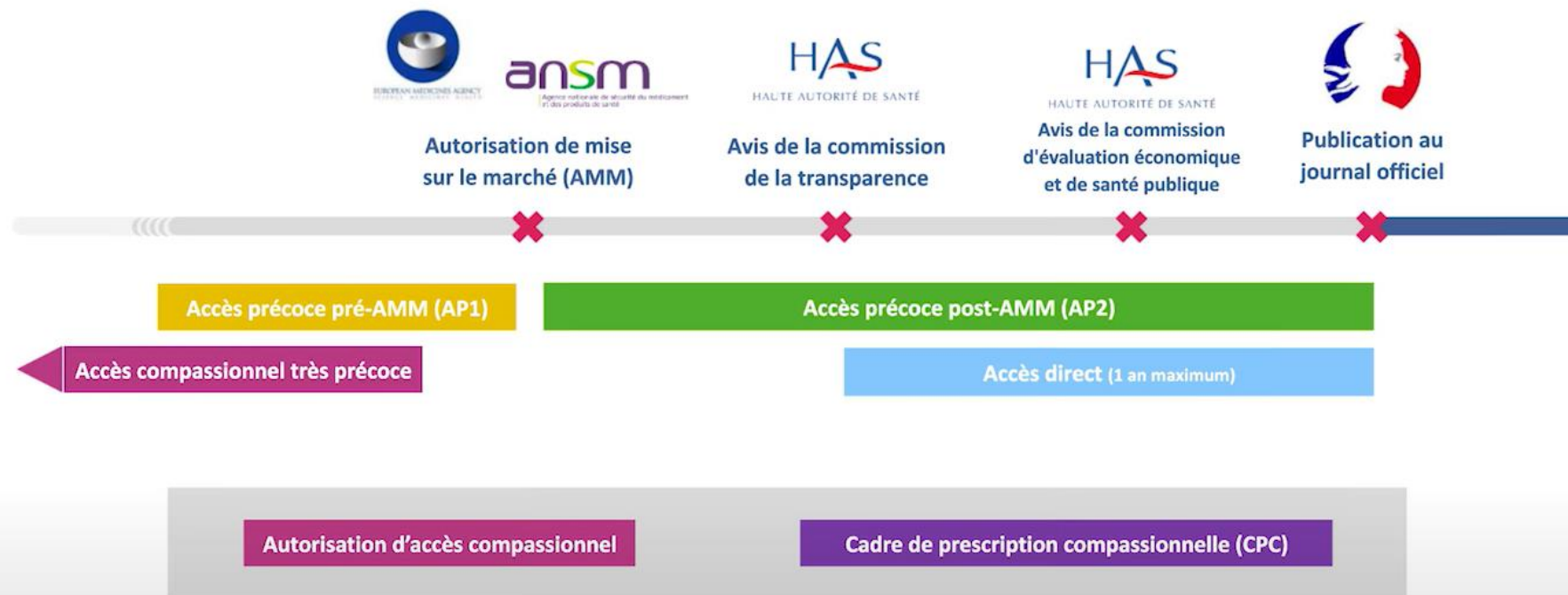
04/06/2026
Charlotte Maurin
Pharmacien



Plan

1. Les accès dérogatoires
2. Principe du cadre de prescription compassionnelle
3. Bilan 2025 de l'ANSM concernant les cadres de prescription compassionnelle
4. Présentation du GRIOT
5. Vers un CPC pour encadrer la prescription de rituximab dans le traitement de l'AHAI et du syndrome d'Evans réfractaire aux autres traitements

Les accès dérogatoires



AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
CT: Commission de la Transparence (HAS)
JO P&R: Publication du Prix & Remboursement au Journal officiel

Les accès dérogatoires

Le traitement fait-il l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales dans l'indication ?

Oui

Non

Accès précoce

Indication développée à des fins commerciales

A la demande du laboratoire

Accès compassionnel

Indication non développée à des fins commerciales*

A la demande d'un prescripteur / CRMR-FSMR / autorités

- Pas d'AMM en France, quelle que soit l'indication thérapeutique (AAC), ou l'AMM initiale ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée (CPC)
- Maladie grave, rare ou invalidante
- Absence de traitement approprié
- Efficacité et sécurité du médicament présumées au regard des données cliniques disponibles
- Pas de recherche impliquant la personne humaine (RIPH) à des fins commerciales ou RIPH à des fins commerciales **MAIS** le patient ne peut participer à cette recherche, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, et le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'accès précoce,

AAC

ACCES COMPASSIONNEL
« SIMPLE »

ACCES COMPASSIONNEL « TRES
PRECOCE »



CPC

CADRE DE PRESCRIPTION
COMPASSIONNELLE

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

* Excepté pour les accès compassionnels très précoces

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC)

Le dispositif des CPC vise des médicaments qui disposent déjà d'une AMM pour une ou plusieurs indications données, mais qui sont utilisés en dehors de ces indications thérapeutiques pour d'autres situations.

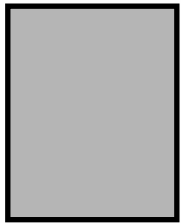
L'ANSM peut encadrer des prescriptions dans une ou des indications non couvertes par l'AMM d'un médicament sous réserve :

- D'un besoin thérapeutique non couvert pour un groupe de patients ;
- D'une présomption de rapport bénéfice/risque favorable, notamment issue de l'évaluation de données d'efficacité et de tolérance publiées.

Le CPC est établi pour une durée de 3 ans renouvelable.

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC)

Qui peut déposer un dossier de CPC ?



- Institut national du cancer (INCa) ;
- Centres de référence et centres de compétence au sein de chacune des filières de santé définies au niveau national pour la prise en charge des maladies rares, selon des modalités fixées par un arrêté du ministre chargé de la santé ;
- Conseils nationaux professionnels compétents mentionnés à l'article L. 4021-3 du Code de la santé publique ;
- Association de patients agréée au titre de l'article L. 1114-1 du Code de la santé publique.

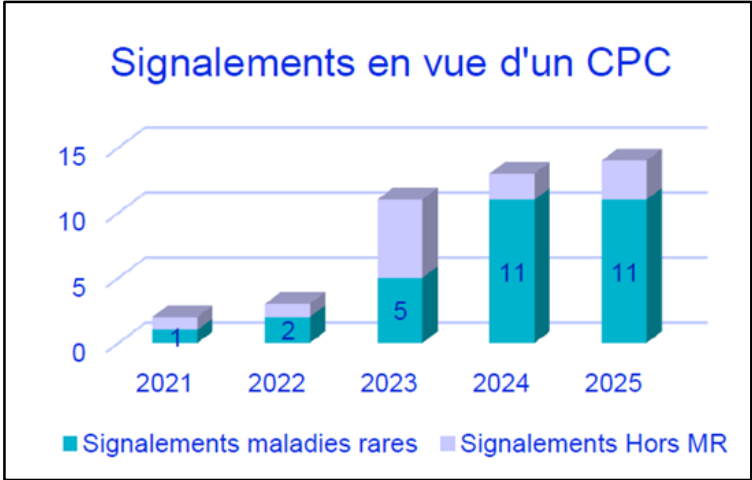
Bilan de l'ANSM pour l'année 2025



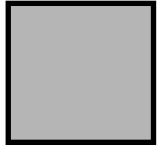
Gestion globale : **614 jours**

Délai d'instruction médian : 236 jours pour les maladies rares sur l'ensemble des CPC établis en 2025

Statut du signalement	Type d'évènement	Nombre de dossiers (Total)	Nombre de dossiers Maladies rares
CPC en cours (établis en 2025)	Signalement initial	10	6
	Renouvellements	8	5
En cours d'instruction	Signalement initial	26	16
	Modification du CPC	6	4
	Renouvellement du CPC	2	0
CPC non établis		4	4
CPC non renouvelés		6	1
CPC établis		41	25



Bilan de l'ANSM



Des difficultés rencontrées :

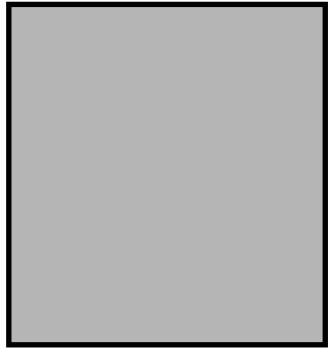
- Signalements insuffisamment précis
- Laboratoires qui rencontrent des problèmes lors de l'élaboration du PUT-SP et de la préparation du recueil
- Coûts (financiers et RH) importants mentionnés par les laboratoires
- Recueil de données souvent limité
- CPC limités à la rétrocession

Groupe interfilière des Observatoires des traitements



Objectifs du groupe de travail :

- Améliorer l'identification des acteurs dans les maladies rares
- Recensement des usages hors AMM, échanges avec les instances de santé en concertation, enquête sur les besoins en activité physique adaptée dans les maladies rares
- Suivi des CPC en cours d'évaluation en lien avec l'ANSM
- Partage de ressources: interlocuteurs, documents
- Partage d'expériences: organisation intra-filière, mise en place de cadre réglementaires, communication



Vers un CPC pour sécuriser l'utilisation
du rituximab dans l'AHAI et le syndrome
d'Evans ?

Objectif : sécuriser la prescription et recueillir les données
de vie réelle

Cadre réglementaire du rituximab



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

AMM centralisée en 1998

AMM



- Oncologie
 - Lymphomes non hodgkiniens
 - Leucémie lymphoïde chronique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique
- Pemphigus vulgaris

Cadre de prescription compassionnelle (CPC) – En cours

Mabthera 100 mg, solution à diluer pour perfusion
Mabthera 500 mg, solution à diluer pour perfusion
et l'ensemble des spécialités biologiques similaires de rituximab

Indication du CPC du 30/07/2018, modifié le 04/03/2019, renouvelé le 20/06/2023, modifié le 09/02/2026

Traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)

↓ CPC Rituximab – PUT-SP (10/02/2026)

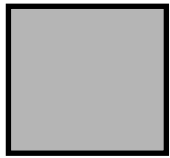
➤ [Décision du 20/06/2023 - Renouvellement du cadre de prescription compassionnelle de la spécialité Mabthera 100mg et 500mg, solution à diluer pour perfusion](#)

Indications de la demande de CPC

Rituximab et ses biosimilaires

- En monothérapie, pour le traitement de patients enfants ou adultes atteints d'une AHAI ou d'un SE, d'emblée dans les formes graves mettant en jeu le pronostic vital ou en cas d'échec ou de contre-indication des traitements de première ligne (par exemple corticoïdes)
- En monothérapie ou associé à la bendamustine (patients non comorbides) en cas de maladie chronique des agglutinines froides (MAF) et d'hémolyse active et symptomatique avec hémoglobine constamment ou régulièrement < 10 g/dl avec ou sans support transfusionnel et impact négatif sur la qualité de vie.

Justification de la prescription hors-AMM

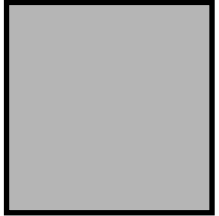


*46% des prescriptions
hors-AMM de
rituximab dans les
maladies
hématologiques*

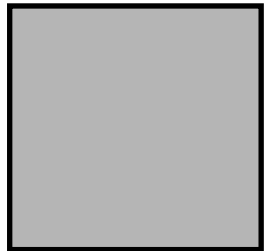


- Physiopathologie : fait intervenir au premier plan l'activation de lymphocytes B auto-réactifs donnant lieu à des plasmocytes producteurs d'auto-Ac ciblant des antigènes portés par les globules rouges, les plaquettes et/ou les polynucléaires, puis la destruction de ces cellules cibles par divers mécanismes immunologiques
- Antériorité : le rituximab est largement utilisé, bien qu'hors-AMM
- Recommandations nationales (PNDS AHAI et SE)
- CPC pour le PTI, autre cytopénie auto-immune

Etapes clés pour aboutir au CPC



- Balance bénéfice-risque présumée favorable



- Création du PUT = document qui décrit les modalités d'utilisation du médicament dans le cadre du CPC
-> Recueil de données de vie réelle

Balance bénéfice-risque présumée favorable

Quelles sont les données disponibles ?



3 PNDS :

-PNDS AHAI de l'adulte 2024

-PNDS AHAI de l'enfant et de l'adolescent 2025

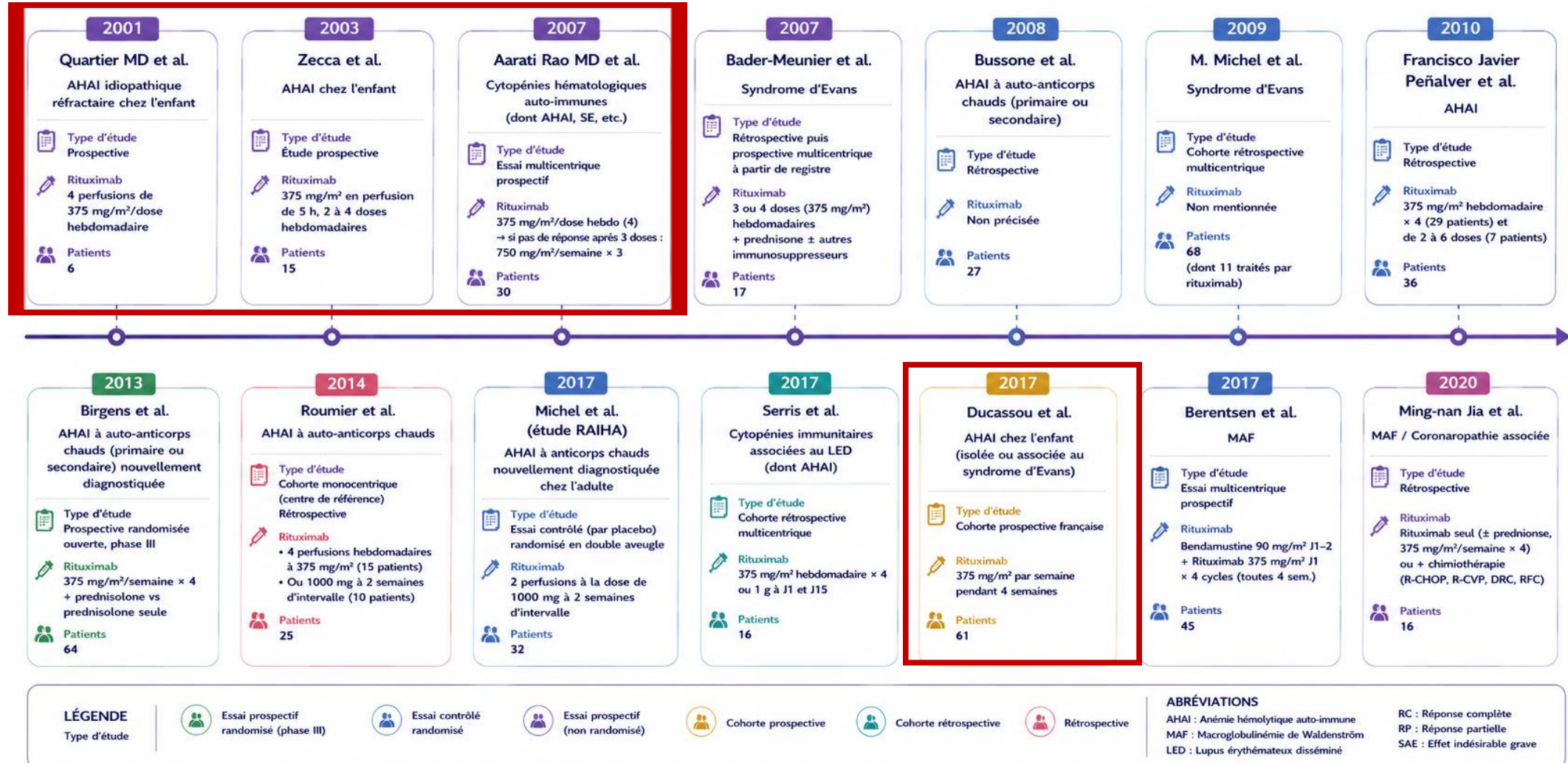
-PNDS Syndrome d'Evans de l'enfant et de l'adolescent : publication à venir

Revue de la littérature

- 27 références au total (non exhaustif)
- AHAI de l'adulte et Syndrome d'Evans : 7 références
- MAF : 1 essai multicentrique prospectif en ouvert
- AHAI de l'enfant : 4 références

Frise chronologique des études et essais cliniques du rituximab

dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et le syndrome d'Evans



Balance bénéfice-risque présumée favorable

Données de vie réelle

Registre national OBS'CEREVANCE

	Nombre de patients traités par rituximab (RTX)	Age médian au J1 du RTX, an (min-max)	Nb médian de doses par patient (min-max)	Délai médian entre le diagnostic de la CAI et le J1 du RTX an (min-max)
PTIc	156/1380 (11%)	12,4 (1,6-31,1)	4 (1-9) / 122 patients	2,2 (0,1-21,1)
AHAI	129/565 (23%)	5,3 (0,1-34;2)	4 (1-16) / 112 patients	0,2 (0,1-21,3)
Sd d'Evans	172/410 (42%)	12,3 (0,4-36,3)	4 (1-18) / 152 patients	1,7 (0,1-24,3)
Total	457/2355 (19%)	10,2 (0,1-36,3)	4 (1-18) / 386 patients	1,1 (0,1-24,3)

Tableau 1 : Cohorte nationale OBS'CEREVANCE des cytopénies auto-immunes à début pédiatrique,
Helder Fernandes, 07/07/2025

Balance bénéfice-risque présumée favorable

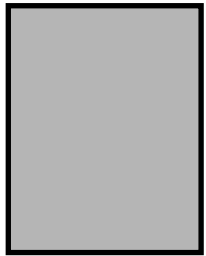
Données de vie réelle

Registre national CARMEN

	Nombre de patients exposés au rituximab (seul ou en association)
AHAI à Ac chauds	128/283 (45%)
AHAI à Ac froids	25/64 (39%)
AHAI mixte	29/66 (44%)
Sd d'Evans	18/84 (21%)
Total	200/497 (40%)

Tableau 2 : Cohorte nationale, registre CARMEN-France, entre 2015 et février 2025, Yoann Zadro, 29/09/2025

Analyse critique du dossier de signalement



- Intérêt de la pratique hors AMM
- Analyse critique de la balance bénéfice-risque
- Justification d'une éventuelle limitation de la prescription à une population restreinte bien ciblée

Démarches pour l'élaboration du CPC rituximab

ÉTAPES RÉALISÉES ET EN COURS



Des délais parfois longs entre chaque étape de l'instruction par l'ANSM

La durée totale du processus peut s'étendre sur plusieurs mois, voire années selon la complexité du dossier et les demandes d'informations.

ÉTAPES FUTURES



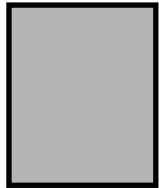
Élaboration du PUT-SP
(Plan d'Utilisation Thérapeutique et de Surveillance des Patients)
Étape future – pas encore réalisée



Publication du CPC
Diffusion officielle et mise à disposition du cadre de prescription compassionnel
Étape future – pas encore réalisée

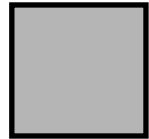
Etapes futures en cas d'acceptation du dossier par l'ANSM

Elaboration du PUT-SP



L'industriel exploitant est responsable de la collecte de données de vie réelle

- Financement du recueil
- Production de rapports périodiques à l'ANSM



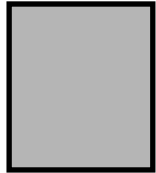
Les centres hospitaliers participant à la collecte de données sont indemnisés

- Convention de dédommagement unique pour le temps administratif passé. L'indemnisation est pondérée en fonction du taux de données manquantes

<i>Taux de données manquantes</i>	<i>Taux du dédommagement versé</i>
< 5 %	125%
5 -10 %	100%
11 - 20%	90%
21 - 30%	80%
31 - 50%	60%
51% et plus	40%

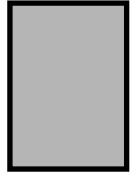
Etapes futures en cas d'acceptation du dossier par l'ANSM

Recueil de données de vie réelle



L'industriel exploitant est responsable de la collecte de données de vie réelle

- Financement du recueil
- Production de rapports périodiques à l'ANSM



Les centres hospitaliers participant à la collecte de données sont indemnisés

- Convention de dédommagement unique pour le temps administratif passé. L'indemnisation est pondérée en fonction du taux de données manquantes

<i>Taux de données manquantes</i>	<i>Taux du dédommagement versé</i>
< 5 %	125%
5 -10 %	100%
11 - 20%	90%
21 - 30%	80%
31 - 50%	60%
51% et plus	40%

Conclusion



Le CPC permet la prescription hors-AMM dans un cadre validé par une tutelle de santé



- Limites : pérennité du système, qualité du recueil de données, difficultés à concorder les intérêts industriels et académiques



- Appui du GRIOT : suivi périodiques avec l'ANSM, aide au cadrage, partage d'expérience



- CPC Rituximab et AHAI et syndrome d'Evans : à suivre...

Fiche d'information à destination des patients : prescription hors-AMM

**FICHE D'INFORMATION
À DESTINATION DES PATIENTS**
PRESCRIPTION HORS-AMM D'UN MÉDICAMENT

**QUE SIGNIFIE UNE PRESCRIPTION
« HORS-AMM » ?**

• En France, tout médicament, pour être commercialisé, doit faire l'objet d'une AMM ou « Autorisation de Mise sur le Marché ». Cette AMM valide l'autorisation d'utilisation du médicament après évaluation des preuves d'efficacité et d'innocuité, sur la base d'études scientifiques rigoureuses.

• Le médicament obtient une AMM pour une présentation galénique (il peut s'agir de comprimés, solution buvable, injections...), pour une ou plusieurs indications et avec un schéma posologique défini et pour une ou plusieurs populations de patients. En dehors de ces modalités, la prescription est dite « hors-AMM ». Elle est tout à fait légale mais ce type de prescription nécessite une justification médicale et doit être encadrée.

• Pour certains médicaments, un encadrement juridique est prévu hors du cadre de leur AMM : ce sont les cadres de prescription compassionnelle (CPC) ou les autorisations d'accès compassionnel (AAC).

**POURQUOI MA PRESCRIPTION
EST-ELLE « HORS-AMM » ?**

• Du fait de raisons éthiques, financières ou des difficultés techniques, le manque de recherches et d'études menées dans les maladies rares engendre pour de nombreuses spécialités pharmaceutiques une absence d'indications officielles, de recommandations posologiques ou une absence de recul sur la tolérance.

• En France, pour 95 % des maladies rares, il n'existe aucun traitement autorisé**.

• Votre médecin est autorisé à prescrire un médicament hors-AMM en l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée et lorsque le bénéfice attendu est supérieur au risque. Cette prescription doit demeurer exceptionnelle.

**QU'EST-CE QUE LA PRESCRIPTION D'UN
MÉDICAMENT HORS-AMM IMPLIQUE ?**

• Dans le cas d'une prescription hors-AMM, le médicament prescrit n'est pas pris en charge par la sécurité sociale.

Comme pour tout médicament, en cas d'apparition d'effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance.

**MON TRAITEMENT PEUT-IL ÊTRE
PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE ?**

Lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée et remboursable, toute spécialité pharmaceutique prescrite hors-AMM pour une maladie rare peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée d'une prise en charge par l'assurance maladie sous certaines conditions*. Si votre traitement répond à ces critères, votre médecin spécialiste pourra effectuer une demande auprès de votre caisse d'assurance maladie. Une fois la demande de prise en charge accordée, vous pourrez retirer votre traitement en pharmacie (en pharmacie de ville ou à l'hôpital selon la spécialité pharmaceutique).

Différences : Ordre national Médecins, Ordre national Pharmaciens.
Fiche pratique « La prescription et délivrance de médicaments hors AMM », septembre 2020.
Version 03/2021

* Maladies rares : quel encadrement des usages hors-AMM ? - actualités (Internet). Pharmacovigilance. 2024 [consulté 2024 Dec 10]. Available from: <https://pharmacovigilance.com/fr/maladies-rares-quel-encadrement-des-usages-hors-ammm>



www.marh.fr

**filiale de santé
maladies rares**

Labellisée par
le Ministère de la Santé



En cas de prescription hors-AMM, information obligatoire de la non-conformité de la prescription par rapport à son AMM

- Que signifie une prescription hors-AMM ?
- Pourquoi ma prescription est-elle « hors-AMM » ?
- Qu'est ce que la prescription d'un médicament hors-AMM implique ?

Merci pour votre attention !

