

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020-2021

N° 54

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Charlotte LODEWYCKX, née à Blois le 11 avril 1994

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 JUIN
2021

***Autorisation temporaire d'utilisation d'extension en France :
historique et mise en place d'un point de vue industriel***

JURY

Président : Pr Véronique MAUPOIL - Pharmacien et Directrice de la Faculté de Pharmacie de Tours (37 000)

Membres :

Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES - Pharmacien et Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours (37 000) - Directrice de thèse

Mme Jeannette LE MESTRE - Docteur en pharmacie (industrie)- Janssen France, Issy les Moulineaux (92 130) - Directrice de thèse industrielle

Mme Marie BANCHEREAU - Docteur en pharmacie (industrie)- Janssen France, Issy les Moulineaux (92 130)

ANNEE : 2020 – 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

| | | |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI | Hassan | CHIMIE PHYSIQUE |
| BRAND | Denys | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER | Stéphane | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| CHOURPA | Igor | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| CLASTRE | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DIMIER-POISSON | Isabelle | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MAHEO | Karine | PHYSIOLOGIE |
| MAUPOIL-DAVID | Veronique | PHARMACOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE |

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------|----------|--|
| ANTIER | Daniel | PHARMACIE CLINIQUE |
| EMOND | Patrick | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| GIRAUDEAU | Bruno | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| LANOTTE | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| POUPLARD | Claire | HEMATOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

2 PROFESSEURS ÉMERITES

| | | |
|------------|---------|--|
| GUILLOTEAU | Denis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| BARIN | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|--------------------|----------------|--|
| ALLARD-VANNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| AUBREY | Nicolas | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| BAKRI | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE |
| BESSON | Pierre | PHYSIOLOGIE |
| BIRER-WILLIAMS | Caroline | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER | Franck | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| BORDY | Romain | PHARMACOLOGIE |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie | PHARMACOGNOSIE |
| BOUVIN-PLEY | Mélanie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT | Martine | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX | Pierre | PHARMACOLOGIE |
| DAVID | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| DELAYE | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DENEVAULT | Caroline | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA |

| | | |
|---------------|---------------|--|
| DUMAS | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE |
| GERMON | Stéphanie | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| GLEVAREC | Gaëlle | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| HERVE-AUBERT | Katel | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| JUSTE | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| LAJOIE | Laurie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| LANOUE | Arnaud | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| MARC | Jillian | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES |
| MARCHAIS | Hervé | PHARMACIE GALENIQUE |
| MAVEL | Sylvie | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MUNNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| OMBETTA-GOKA | Jean-Edouard | CHIMIE ORGANIQUE |
| ODIN | Audrey | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| PASQUALIN | Côme | PHARMACOLOGIE |
| PRIE | Gildas | CHIMIE ORGANIQUE |
| SOUCE | Martin | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| TAUBER | Clovis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| VERCOILLIE | Johnny | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VERGOTE | Jackie | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALIT |
| VIERRON | Emilie | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ZHANG | Bei-Li | PHARMACOLOGIE |

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-------------------|---------|--------------------------------|
| ARLICOT | Nicolas | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura | PHARMACIE CLINIQUE |
| RESPAUD | Renaud | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

| | | |
|---------|---------|-----------------------------|
| VANNIER | Antoine | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
|---------|---------|-----------------------------|

1 PRAG

| | | |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

| | | |
|---------|--------------|-------|
| MEVELEC | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE | Nathalie | INRAE |

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

| | | |
|--------|---------|-------------------|
| JOYEUX | Vincent | Filière Pharmacie |
|--------|---------|-------------------|

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

| | | |
|----------|--------|--|
| FOUCAULT | Amélie | HEMATOLOGIE |
| MARLET | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

| | | |
|-----------------|-----------------|--|
| HEREDIA-MARQUEZ | Arturo Vladimir | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
|-----------------|-----------------|--|



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 25 juin 2021

L'étudiant

Mme Charlotte Lodewyckx

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

A Madame Laurence Douziech-Eyrolles et Madame Jeannette Le Mestre, pour avoir accepté d'encadrer et diriger ma thèse. Je les remercie pour les conseils, les relectures attentives et la bienveillance qu'elles ont eu à l'égard de mon travail. Jeannette, pour la confiance que tu m'accordes au quotidien.

A Madame Véronique Maupoil, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et les connaissances apportées au cours de mes études.

A Mme Marie Banchereau, pour tout ce que tu m'as transmis à ce sujet notamment et pour avoir accepté d'être membre du jury.

A l'ensemble des équipes Janssen qui font de ma première expérience professionnelle un travail passionnant, rythmé de nouveaux défis toujours relevés avec justesse et bonne humeur, et tout spécialement à l'équipe « OH », pour nos échanges constructifs, collaboratifs et souvent, il faut le dire ponctués d'humour et de « gastronomie ».

Aux enseignants de la faculté de Pharmacie de Tours, pour la préparation à notre beau métier de Pharmacien.

A mes parents, pour tout le soutien et l'amour qu'ils m'ont apportés sans failles depuis toujours. J'ai une chance inouïe de pouvoir compter sur vous. Vous m'avez donné toutes les clés pour me lancer dans la vie, je ne vous en remercierai jamais assez.

A mon frère, Pierre, le seul, l'unique mais indispensable, pour l'enfance rude que tu m'as offerte, toujours avec un œil protecteur et bienveillant. A Clémentine, pour accepter de le supporter désormais au quotidien, je sais ce que c'est ...

A mes amis, Pharmaciens et d'autres horizons, Marion, Charlotte, Maëlys, Constance, Clémence, Marie, Charles, Julien, Pierre, Lorraine, Nico, Pauline, Claire, Lucie, Chloé, Victoria, Célia, Amir, Brieuc, Quentin, Sophie, Bertille, Mathilde, Antoine, Clément, Ludo, Diane, Omblin, Simon, Adrien, Victor, Louise, Camille, Betty, Louise, Marie-Alix pour tous les bons moments passés ensemble. De Châteaudun à Lille, en passant bien évidemment par Tours, Paris, Les Arcs, et Brignogan, merci d'avoir ri à mes blagues plus ou moins bonnes, merci pour tous les moments studieux que nous avons pu avoir, sans vous je n'en serai pas là mais aussi pour nos rencontres festives sans oublier les fameux « on n'a qu'une jeunesse » et « qui fait le malin, tombe dans le ravin ».

A ma « belle-famille », qui m'a toujours accueillie à bras ouverts.

Et enfin, à Aymeric, merci pour tout le soutien et l'amour que tu m'apportes depuis notre rencontre.

À vous tous, merci de rendre mon quotidien plus heureux qu'il ne puisse l'être.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Table des matières | 6 |
| Abréviations..... | 8 |
| Tableaux et figures | 9 |
| Tableaux | 9 |
| Figures | 9 |
| Introduction..... | 10 |
| 1. Circuit du médicament et dispositifs d'accès préexistants en France..... | 11 |
| 1.1. Essais cliniques | 11 |
| 1.1.1. Définition..... | 11 |
| 1.1.2. Les différentes phases..... | 12 |
| 1.1.3. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) | 13 |
| 1.1.4. Procédure d'autorisation d'un essai clinique en France..... | 13 |
| 1.1.5. Limites d'accès aux patients des essais cliniques..... | 15 |
| 1.2. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)..... | 16 |
| 1.2.1. Procédure centralisée | 17 |
| 1.3. Accès au marché en France : prix et remboursement..... | 22 |
| 1.4. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)..... | 24 |
| 1.4.1. Histoire des ATU en France..... | 24 |
| 1.4.2. Cadre réglementaire et législatif européen | 25 |
| 1.4.3. Cadre français..... | 26 |
| 1.4.4. ATU nominative en pratique..... | 27 |
| 1.4.5. ATU de cohorte en pratique | 30 |
| 1.5. Recommandations Temporaires d'Utilisation | 36 |
| 1.6. Limites identifiées du système de santé français | 38 |
| 2. Les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte d'extension d'indication . | 40 |
| 2.1. 8e édition du CSIS du 10 Juillet 2018 - Conseil Stratégique des Industries de Santé | 42 |
| 2.2. Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2019 | 43 |
| 2.2.1. Article 65 de la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019..... | 43 |
| 2.3. Modalités pratiques de mise en place | 44 |
| 2.3.1. Décrets et arrêtés | 44 |
| 2.3.2. En pratique..... | 48 |

| | |
|---|----|
| 2.4. Analyse des ATU de cohorte d'extension d'indication évaluées par l'ANSM du 1 ^{er} mars 2019 au 1 ^{er} mars 2021 | 51 |
| 2.4.1. Tableau de synthèse sur les ATU d'extension évaluées..... | 51 |
| 2.4.2. Analyse globale des étapes clés..... | 52 |
| 2.4.2.1. Description d'un cas particulier : la première ATU de cohorte d'extension d'indication : olaparib..... | 57 |
| Discussion | 60 |
| Limites et perspectives | 62 |
| Conclusion..... | 64 |
| Bibliographie..... | 65 |
| ANNEXE 1 : Tableau de synthèse des données collectées pour les ATU de cohorte d'extension d'indication évaluées par l'ANSM du 1 ^{er} mars 2019 au 1 ^{er} mars 2021 .. | 69 |
| ANNEXE 2 : Analyse des données collectées dans le tableau présenté en annexe 1. | 75 |
| ANNEXE 3 : Diagrammes représentant les étapes clés des ATU d'extension évaluées par l'ANSM entre le 1 ^{er} mars 2019 et le 1 ^{er} mars 2021 et clôturées au 30 mai 2021 | 77 |

Abréviations

| | |
|-------|---|
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ASMR | Amélioration du Service Médical Rendu |
| ATU | Autorisation Temporaire d'Utilisation |
| ATUc | Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte |
| ATUn | Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative |
| BPC | Bonnes Pratiques Cliniques |
| CEPS | Comité Economique des Produits de Santé |
| CMS | Concerned Member State (Etat membre concerné) |
| CSIS | Conseil Stratégique des Industries de Santé |
| CSP | Code de la Santé Publique |
| CSS | Code de la Sécurité Sociale |
| EEE | Espace Economique Européen |
| EMA | European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| LEEM | Les Entreprises du médicament |
| LFSS | Loi de Financement de la Sécurité Sociale |
| MTI | Médicaments de Thérapie Innovante |
| PLFSS | Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale |
| RMS | Reference Member State (Etat membre de référence) |
| RTU | Recommandation Temporaire d'Utilisation |
| SMR | Service Médical Rendu |
| UNCAM | Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie |

Tableaux et figures

Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Bilan des ATU nominatives – Source : Rapport d'activité de l'ANSM 2019 | 29 |
| Tableau 2 : Bilan des ATU de cohorte – Source : Rapport d'activité de l'ANSM 2019 | 36 |
| Tableau 3 : Délai entre date de demande d'extension d'indication de l'AMM et date de demande d'ATU d'extension..... | 52 |
| Tableau 4 : Délai entre date de demande et date d'octroi d'ATU d'extension | 53 |
| Tableau 5 : Délai entre date de passage en CSP et date d'octroi de l'ATU d'extension | 53 |
| Tableau 6 : Délai entre date d'octroi de l'ATU d'extension et date d'octroi de l'extension d'indication de l'AMM | 54 |
| Tableau 7 : Délai entre date d'octroi et date de lancement de l'ATU d'extension | 54 |
| Tableau 8 : Délai entre date d'octroi et la date de publication de la prise en charge de l'ATU d'extension..... | 55 |
| Tableau 9 : Durée de l'ATU d'extension | 56 |
| Tableau 10 : Délai entre la date de décision CE et la date de fin de l'ATU d'extension | 56 |

Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Délais d'instruction des essais cliniques – Source : ANSM | 14 |
| Figure 2 : Calendrier d'évaluation d'une demande d'AMM en procédure centralisée | 19 |
| Figure 3 : Calendrier d'évaluation accélérée d'une demande d'AMM en procédure centralisée | 20 |
| Figure 4 : Accès au marché d'un médicament en France : de l'AMM à la décision de remboursement et de prix. Source : Leem..... | 23 |
| Figure 5 : Développement et cycle de vie du médicament – Source :Leem | 38 |
| Figure 6 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament – Source : Rapport d'information du Sénat n°569 de juin 2018 sur l'accès précoce à l'innovation | 41 |
| Figure 7 : Schéma de la procédure de prise en charge des ATU de cohorte d'extension d'indication – Source : Ministère des Solidarité et de la Santé | 49 |
| Figure 8 : Schéma de la procédure de prise en charge d'accès direct au post-ATU - Source : Ministère des Solidarité et de la Santé | 50 |
| Figure 9 : Diagramme représentant les principales étapes de la première ATU d'extension d'olaparib | 59 |
| Figure 10 : Réforme de l'accès précoce LFSS 2021 - Source : Webinar du Leem du 11.02.2021..... | 63 |

Introduction

En France, l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament de la manière suivante : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base de l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque positif avant de pouvoir être commercialisé et mis à disposition des patients. La première utilisation du médicament chez l'homme est réalisée au cours des essais cliniques qui ont pour objectif de collecter des données d'efficacité et de tolérance afin d'établir ce rapport. Le développement d'un médicament est un processus long et tous les patients ne peuvent pas bénéficier du traitement au cours de ces essais.

Le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) a été mis en place en 1994 afin de répondre aux enjeux d'accès aux médicaments innovants pour les patients porteurs du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) notamment. Ce dispositif **exceptionnel, dérogatoire et temporaire** permet une mise à disposition précoce des médicaments innovants avant leur AMM.

Ce dispositif a connu très peu d'évolutions jusqu'en 2018 avec la création des ATU de cohorte dites d'extension d'indication. En effet, ce système n'était plus adapté aux récentes innovations thérapeutiques comme les produits d'immunothérapie dont l'accès au marché est réalisé par phases successives, indication par indication.

Dans cette thèse, après avoir expliqué le circuit du médicament et les dispositifs d'accès préexistants en France, nous allons voir le contexte, la mise en place et les freins observés de la création du dispositif d'ATU d'extension.

1. Circuit du médicament et dispositifs d'accès préexistants en France

Après des années de recherche fondamentale et plusieurs milliers de molécules criblées, un candidat médicament est soumis dans un premier temps à des essais pré-cliniques avec des tests *in vitro* et des tests *in vivo* chez l'animal. Sur 10 000 molécules criblées par la recherche fondamentale, 100 passeront en développement préclinique. L'objectif est ici de qualifier les trois propriétés suivantes du candidat médicament :

- Pharmacologie : validation du mécanisme d'action et preuve de concept de l'efficacité présumée dans des modèles expérimentaux ;
- Pharmacocinétique : évaluation des propriétés pharmaceutiques d'administration, de distribution, de métabolisation, et d'élimination ;
- Toxicologie : évaluation des risques d'effets secondaires, du comportement du candidat dans un organisme vivant et des doses administrables chez l'humain.

Cela prend environ 10 mois. Une fois ces trois types de tests réalisés et si les résultats sont positifs, alors le candidat médicament peut être administré chez l'Homme. (1–3)

1.1. Essais cliniques

1.1.1. Définition

En Europe, les essais cliniques sont encadrés par le Règlement européen 536/2014 abrogeant la directive 2001/20/CE. Les essais cliniques sont définis comme recherches impliquant la personne humaine dans la transposition française de ces deux textes, la loi du 9 août 2004 et la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 dite **loi Jardé** et son décret d'application n° 2016-1536 du 16 novembre 2016 (modifié par le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017) transcrits dans l'article R1121-1-1 du Code de la Santé Publique :

« Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à

déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. » (4)

1.1.2. Les différentes phases

Un candidat médicament sur dix passe le développement pré-clinique (5), et peut être testé pour la première fois chez l'humain dans le cadre du développement clinique ou essais cliniques.

Les essais cliniques se décomposent en trois phases (6):

- **Phase I** : première administration à l'humain sur une vingtaine de volontaires sains ou malades selon la maladie étudiée comme cela peut être le cas par exemple en cancérologie. Il s'agit d'observer la toxicité ainsi que la cinétique, l'évolution du médicament dans l'organisme. Cette phase dure environ un an et demi.
- **Phase II** : réalisée sur un petit nombre de volontaires malades (une centaine en général). L'objectif est de rechercher la dose minimale efficace avec une tolérance acceptable. L'objectif est de démontrer l'efficacité du candidat médicament chez l'homme pour la première fois. Elle dure plus de deux ans.
- **Phase III dites études « pivots »** : administration à un grand nombre de volontaires malades (d'un millier à plusieurs milliers selon l'indication étudiée). Ces études ont pour but de démontrer l'efficacité et d'évaluer le rapport bénéfice-risque en comparant le candidat médicament avec le traitement standard de référence ou un placebo. Pour être positifs, les résultats doivent donc être égaux ou supérieurs à ceux du traitement comparatif. Les études sont construites de manière à ce que la puissance statistique des résultats obtenus sur un échantillon puissent être extrapolés à la population cible étudiée. Cette phase dure environ deux ans et demi.

1.1.3. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Toutes ces études doivent se dérouler selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) qui fixent un cadre et permettent d'assurer la qualité de la conduite de ces essais afin de les rendre fiables et reproductibles. Les BPC assurent également le cadre de la protection des personnes impliquées dans les essais.

Le respect des BPC est partagé entre les différents acteurs définis en France par la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (7) qui reprend les recommandations internationales fixées par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain et déclinées dans la note explicative ICH E6, CPMP/ICH/135/95 « Note for guidance on good clinical practice » :

- L'investigateur : *« la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu »*, ce sont des médecins.
- Le promoteur : *« personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne. »*, qui est souvent un laboratoire pharmaceutique
- Le moniteur ou attaché de recherche clinique : *« personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité »*

1.1.4. Procédure d'autorisation d'un essai clinique en France

Pour débiter, un essai clinique doit obtenir :

- Un avis favorable du **Comité de Protection des Personnes (CPP)** qui est tiré au sort ;

- L'autorisation de l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**.

Les délais d'instruction standards sont de **60 jours**. Il existe également des procédures accélérées ou d'évaluation européenne.(8)

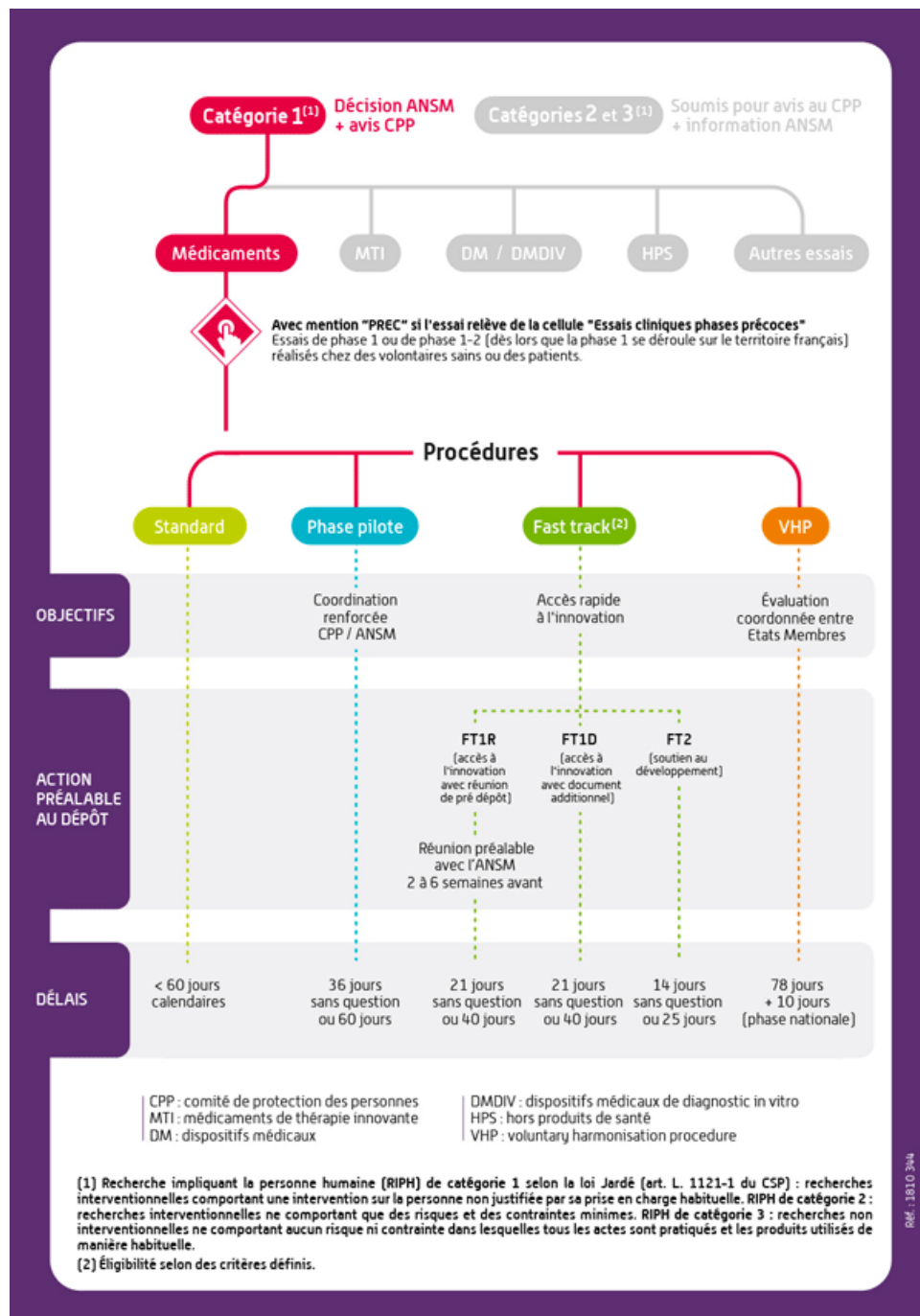


Figure 1: Délais d'instruction des essais cliniques – Source : ANSM

Le CPP se prononce sur les conditions de validité de la recherche d'un point de vue **éthique** selon les critères suivants notamment :

- protection des personnes,
- information donnée aux participants,
- recueil du consentement éclairé de ces derniers,
- qualification des investigateurs,
- moyens mis en œuvre pour la bonne réalisation de l'étude.

L'ANSM, quant à elle, évalue la demande d'un point de vue **scientifique** afin d'assurer la sécurité des participants de l'étude en prenant en compte :

- La qualité pharmaceutique des médicaments expérimentaux mis à disposition,
- Les données précliniques et cliniques disponibles,
- Le protocole de l'étude : conditions d'utilisation et modalités de surveillance.

La réglementation exige le respect de nombreuses normes essentielles pour assurer la qualité et la fiabilité des résultats tout en garantissant la protection des personnes impliquées. (9)

1.1.5. Limites d'accès aux patients des essais cliniques

Les essais sont pour la grande majorité internationaux. Une fois le nombre de sujets statistiquement nécessaire atteint, il n'y a plus d'inclusion de patients. Si l'autorisation et le recrutement a été plus rapide à l'étranger qu'en France, l'essai ne se déroulera pas dans les centres français.

De plus, tous les essais ne sont pas faisables et réalisables en France par exemple si les produits coadministrés ne sont pas disponibles ou si les centres investigateurs n'ont pas la capacité de recruter.

En 2017, la France a participé à 12 % des études internationales industrielles. (5)

Enfin, les essais de phase 3 qui incluent le plus grand nombre de patients sont comparatifs. Le groupe témoin traité par placebo ou par le traitement de référence ne bénéficie pas de l'innovation étudiée. Seule exception, si le candidat médicament démontre des résultats positifs au cours du déroulement de l'essai, après modification

du protocole, les patients du groupe témoin pourront être amenés à changer de groupe et bénéficier du médicament étudié, on parle de cross-over.

Les essais cliniques permettent donc à quelques patients de bénéficier d'un nouveau traitement mais ne constituent pas une voie d'accès à proprement parlé.

1.2. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Une fois les essais cliniques réalisés, si les résultats sont en faveur de l'utilisation du médicament dans la pathologie étudiée, s'engage alors la procédure de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Tout médicament, pour pouvoir être commercialisé et mis à disposition des patients en France dans la ou les indications étudiée(s), doit être évalué et autorisé par l'autorité compétente nationale ou européenne. (10)

L'autorité compétente nationale pour la France est l'ANSM. En Europe, il s'agit de l'Agence Européenne du Médicament (European Medicine Agency, EMA).

Il y a 3 types de procédures à portée nationale :

- **Procédure nationale** : demande d'autorisation dans un État Membre
- **Procédure de reconnaissance mutuelle** : procédure européenne de demande de reconnaissance d'une AMM nationale évaluée dans un État membre de référence (Reference Member State, RMS) par d'autres États membres concernés (Concerned Member States, CMS) sur la base de la première évaluation. Le titulaire de l'AMM initiale choisit les pays dans lesquels il souhaite demander l'AMM.
- **Procédure décentralisée** : procédure européenne de demande de reconnaissance mutuelle de l'évaluation du RMS par un ou des CMS pour des produits n'ayant pas encore d'AMM et ne souhaitant pas utiliser ou n'étant pas éligible à la procédure centralisée. Le RMS consulte les CMS une fois son rapport d'évaluation réalisé. Une fois encore, le titulaire de l'AMM choisit les pays dans lesquels il souhaite demander l'AMM.

Et il existe un type de procédure communautaire européenne : la **procédure centralisée**, demande d'AMM évaluée de manière européenne et reconnue dans tous les États membres pour les produits éligibles. (10) (11)

La procédure centralisée couvre la grande majorité des médicaments nouveaux et innovants afin qu'ils puissent être commercialisés dans tous les pays européens. C'est pourquoi nous allons l'expliquer plus en détails dans le paragraphe suivant.

1.2.1. Procédure centralisée

1.2.1.1. Généralités et périmètre de la procédure centralisée

La demande d'AMM est évaluée par le Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'EMA. Le CHMP donne un avis, une recommandation sur le rapport bénéfice risque du médicament dans l'indication concernée. L'AMM est octroyée par décision de la Commission Européenne sur la base de cet avis.

L'AMM délivrée est alors valable dans tous les pays de l'espace économique européen (European Economic Area, EEA) qui comprend les pays de l'Union Européenne ainsi que la Norvège, le Liechtenstein et l'Islande.

Cette procédure est **obligatoire** pour les demandes d'AMM concernant :

- Les nouveaux médicaments destinés à traiter :
 - Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de syndrome d'Immunodéficience humaine (SIDA),
 - Les cancers,
 - Le diabète,
 - Les maladies neurodégénératives,
 - Les maladies auto-immunes ou autres maladies immunitaires,
 - Les maladies virales.
- Les médicaments issus de biotechnologie, comme le génie génétique,
- Les médicaments de thérapie innovante (MTI) comme la thérapie génique, la thérapie cellulaire ou les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire,
- Les médicaments orphelins (médicaments pour les maladies rares),

- Les médicaments vétérinaires utilisés comme simulateurs de croissance ou de rendement.

Elle est **optionnelle** pour :

- Les nouveaux médicaments destinés à traiter d'autres indications que celles citées ci-dessus et qui représentent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative,
- Les autorisations d'intérêt pour la santé publique à un niveau européen.(12)

1.2.1.2 **Calendrier de la procédure centralisée**

Le demandeur, i.e. le laboratoire pharmaceutique, doit toujours soumettre une demande d'éligibilité à la procédure centralisée dans les 18 à 7 mois avant la soumission de la demande d'AMM. Le demandeur s'engage alors sur la date de soumission estimée qu'il reconfirme à l'EMA 2 à 3 mois avant la soumission effective. Pendant cette **phase de pré-soumission**, sont désignés les rapporteurs et co-rapporteurs. Ce sont les deux membres du Comité qui vont coordonner l'évaluation. (13)

L'évaluation du CHMP dure **210 jours actifs** selon un calendrier prédéfini (voir Figure 2). A la fin de son évaluation, le Comité rend son avis sur la demande d'autorisation qui peut être positif ou négatif. On parle d'opinion du CHMP.

Le calendrier de l'évaluation est ponctué de différentes phases et de clock stops :

- J0 à J120 : Evaluation initiale et liste de questions
- Clock stop 1
- J121 à J180 : Evaluation complémentaire et liste des questions en suspens. Un entretien oral peut être demandé.
- Clock stop 2
- J181 à J210 : Consultations complémentaires
- Discussion finale et adoption de l'opinion

Les « clock stops » sont des arrêts d'horloge. Ce temps est donné aux demandeurs afin de préparer les réponses aux questions soulevées par le CHMP. Le premier clock-stop dure en général de 3 à 6 mois. Le 2^e dure lui en général 1 à 3 mois.

De manière générale, l'évaluation prend environ un an. (14)

L'objectif est d'évaluer le rapport bénéfice/risque, le plan de gestion des risques du médicament et son résumé (quels sont les risques identifiés ou supposés et quel est le plan d'action proposé pour les minimiser, les adresser et les suivre), les informations produits (Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), étiquetage et notice), les besoins d'études de tolérance et/ou d'efficacité supplémentaires.

L'avis d'experts scientifiques externes peut être consulté sur demande du CHMP à n'importe quel moment de l'évaluation.

Une fois l'avis positif du CHMP obtenu, la phase nationale de traduction et de validation des traductions par les autorités locales commence et dure 27 jours.

L'EMA envoie sa recommandation à la Commission Européenne qui a **67 jours** à réception de l'opinion pour publier et entériner la décision d'octroi d'AMM. Cette étape se déroule en parallèle de la phase nationale.(15)

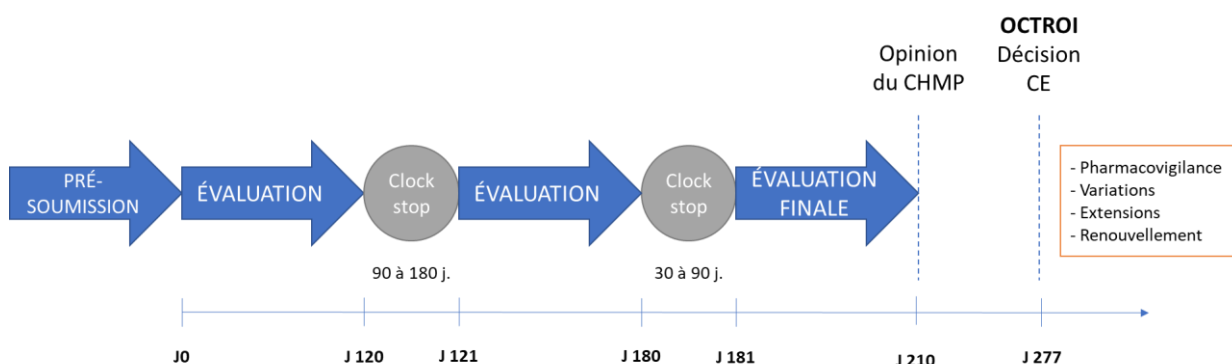


Figure 2 : Calendrier d'évaluation d'une demande d'AMM en procédure centralisée

Evaluation accélérée ou « accelerated review »

Selon l'Article 14(9) du règlement (EC) No 726/2004 (16), la revue de la demande peut être accélérée si le CHMP décide que le produit présente un intérêt majeur pour la santé publique et qu'il représente une innovation thérapeutique. Le demandeur doit justifier son éligibilité à cette procédure. La justification doit présenter les arguments supportant que le médicament introduit une nouvelle méthode ou un

nouveau traitement ou améliorant l'existant tout en adressant un besoin médical non couvert pour maintenir ou améliorer la santé publique.

Le calendrier d'évaluation est alors réduit à **150 jours** (voir Figure 3). La demande de revue accélérée doit être faite au moins deux ou trois mois avant la soumission de la demande d'AMM. Le calendrier est alors le suivant :

- J0 à J90 : Evaluation initiale et liste de questions
- Clock stop de 1 mois par défaut
- J91 à J120 : Evaluation complémentaire et liste des questions en suspens
- Pas de clock stop, réponse immédiate du demandeur par défaut
- J121 à J150 : Consultations complémentaires
- Discussion finale et adoption de l'opinion (17,18)

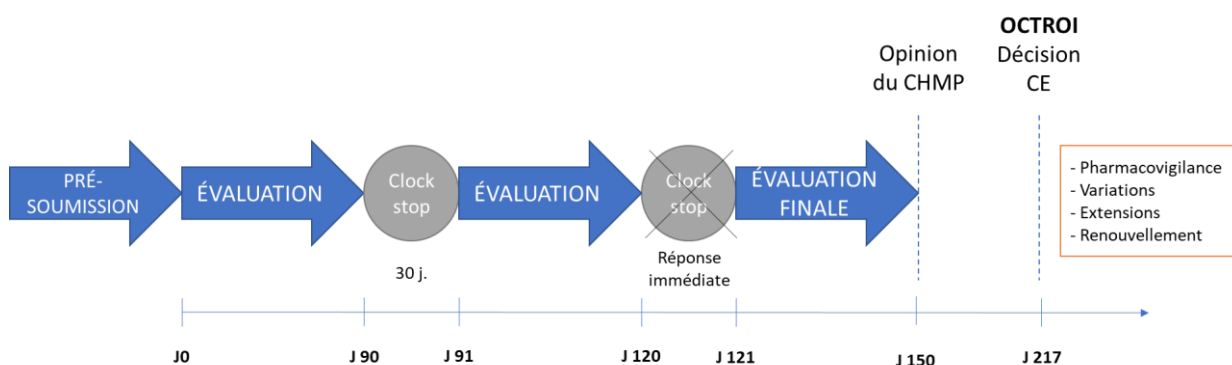


Figure 3 : Calendrier d'évaluation accélérée d'une demande d'AMM en procédure centralisée

La procédure accélérée permet d'obtenir une opinion du CHMP en environ 6 mois *versus* un an dans la procédure classique.

1.2.1.3 Procédure des extensions d'indication

Une fois le médicament sur le marché, les modifications sont soumises aux autorités compétentes.

Il existe différents types de modifications catégorisées par le règlement CE n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 (16) :

- Modification mineure de type IA, « *toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles* » ;

- Modification d'extension d'Autorisation de Mise sur le Marché, modification de la substance active, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration ;
- Modification majeure de type II, « *toute modification qui n'est pas une extension et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné* » ;
- Modification de type IB, toute modification qui n'entre ni dans le cadre d'une modification de type IA ou IB.

Les modifications de type IA et IB sont soumises à une procédure de notification alors que les modifications d'extension ou de type II sont soumises à des procédures d'évaluation.

Une modification liée à l'ajout d'une indication thérapeutique sont classées comme modification majeure de type II. On parle alors d'extension d'indication.

Le délai d'évaluation des autorités pour les extensions d'indication est de 90 jours. L'autorité compétente peut demander des informations supplémentaires, s'en suit alors un clock-stop. Le temps de réponse du titulaire et le délai d'évaluation des réponses aux questions dépend de la complexité de la demande. Lorsque l'autorité compétente émet un avis positif, la Commission Européenne entérine la décision 30 à 67 jours après.

1.3. Accès au marché en France : prix et remboursement

En France, une fois l'AMM obtenue, le médicament peut être commercialisé. Cependant, le laboratoire devra fixer un prix libre et aucun remboursement ne sera possible.

Pour être pris en charge par le système de santé, le médicament doit être évalué par la Haute Autorité de Santé (HAS) à la demande du laboratoire. La Commission de Transparence de la HAS rend alors un avis scientifique sur plusieurs critères : la place dans la stratégie thérapeutique, le Service Médical Rendu ou SMR et l'Amélioration du Service Médical Rendu ou ASMR du médicament par évaluation comparative vis-à-vis de l'existant.

L'évaluation du SMR prend en compte les critères suivants :

- gravité de l'affection, efficacité, effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique,
- caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement,
- intérêt de santé publique.

Les niveaux de SMR sont :

- majeur ou important,
- modéré ou faible, justifiant une prise en charge
- insuffisant, ne justifiant pas de remboursement.

L'évaluation de l'ASMR est basée sur la valeur ajoutée du médicament par rapport aux thérapeutiques disponibles prenant en compte l'efficacité et la tolérance.

Les niveaux d'ASMR sont : I majeure, II importante, III modérée, IV mineure ou V inexistante (absence de progrès thérapeutique).

En parallèle de l'évaluation scientifique, les innovations prétendant une ASMR I à III font l'objet d'une évaluation médico-économique par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui a pour objectif d'évaluer l'impact économique de la prise en charge de ces innovations par le système de santé français et rend un avis d'efficience.

Suite à l'évaluation de la HAS, l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) fixe le taux de remboursement de 0 à 100% sur la base du SMR et de la gravité de la pathologie.

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) fixe le prix après négociation avec le laboratoire exploitant sur la base de l'ASMR, du prix des traitements disponibles dans cette pathologie et du prix fixé dans les pays étrangers.

Le taux de remboursement et le prix fixé sont publiés au Journal Officiel de la République Française. C'est seulement à partir de ces publications que l'accès au marché est effectif en France.

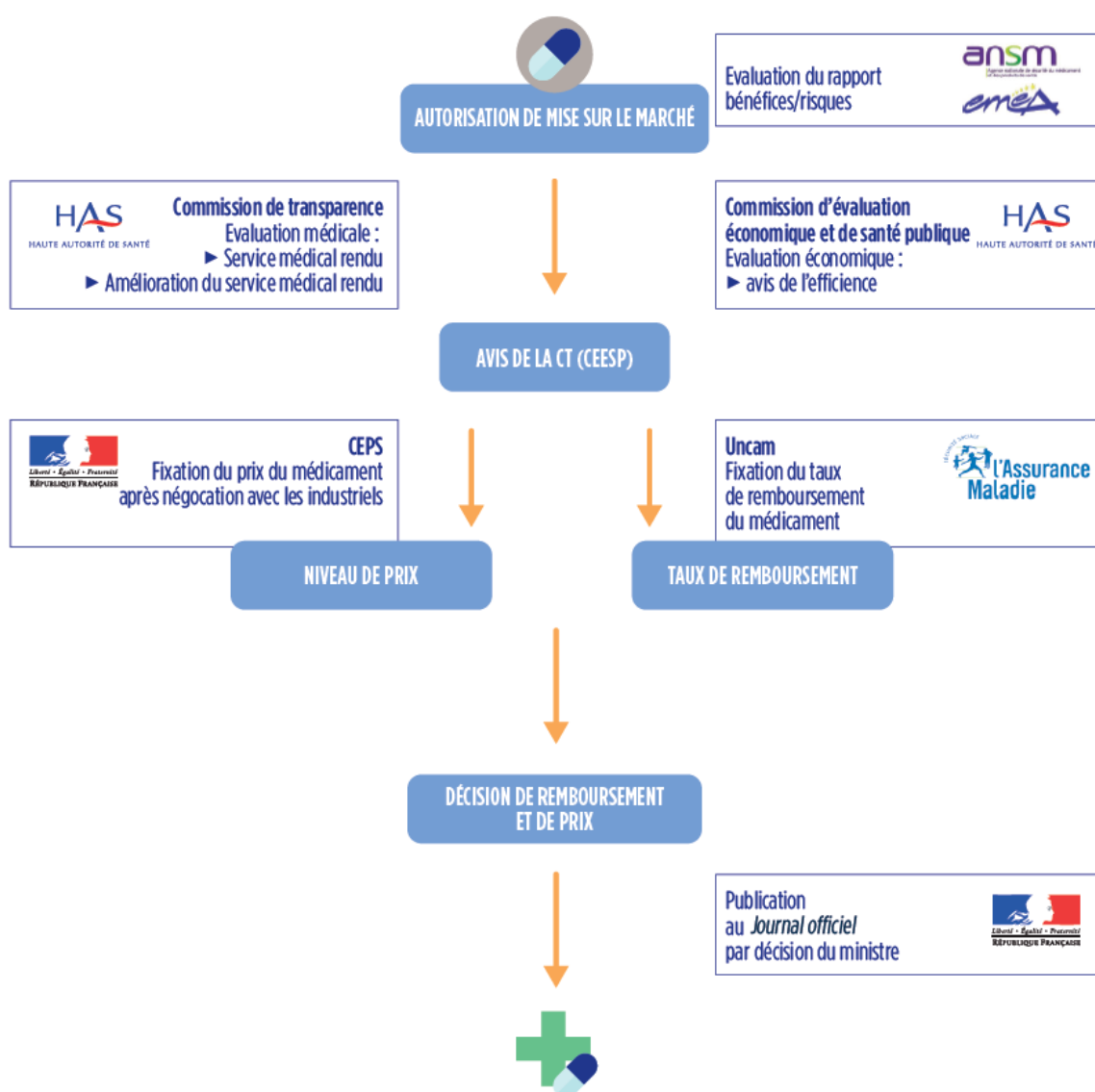


Figure 4 : Accès au marché d'un médicament en France : de l'AMM à la décision de remboursement et de prix.
Source : Leem

Selon l'article R. 163-9 du CSS (19), la procédure d'évaluation de la demande de remboursement et de fixation du prix d'un médicament dure 180 jours maximum.

Le délai moyen d'accès au marché en France est de **498 jours** (période de 2015 à 2017). Ce délai prend en compte le temps entre l'obtention de l'AMM et la publication effective du prix et de la prise en charge au Journal Officiel de la République Française. (5,20)

Un médicament ayant obtenu une AMM met donc en moyenne entre 1 an et 4 mois avant d'être mis à disposition des patients et pris en charge. L'enjeu de réduire ce temps est considérable et le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) permet aux patients d'accéder plus précocement aux traitements innovants.

1.4. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

1.4.1. Histoire des ATU en France

La notion d'Autorisation Temporaire d'Utilisation a été introduite afin de répondre à l'urgence sanitaire liée au Sida et au besoin non couvert de traitements contre cette maladie par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament, suivie par son décret d'application : le décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.

Ce décret prévoit à titre dérogatoire que le promoteur peut vendre les médicaments pour des patients ne pouvant pas être inclus dans un essai clinique et si les quatre conditions suivantes s'appliquent : en traitement d'une maladie grave ou rare, aucune alternative thérapeutique n'est disponible, les données d'efficacité et de sécurité disponibles présument un rapport bénéfice risque positif et le promoteur s'engage à continuer les essais cliniques supportant le dossier de demande d'AMM. (21)

La loi du 28 mai 1996 introduit la distinction entre deux types d'ATU : ATU de cohorte et ATU nominative. (22)

Le dispositif a connu peu d'évolution jusqu'en 2018.

1.4.2. Cadre réglementaire et législatif européen

Comme énoncé précédemment, l'article 6 de la Directive Européenne 2001/83/CE (10), code communautaire de l'usage des médicaments humains, encadre la mise à disposition des médicaments en Europe : « *Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre* ». Un médicament doit obtenir une AMM par les autorités compétentes avant d'être mis à disposition des patients. La réglementation prévoit des exceptions à cette règle :

- Article 5 de la Directive européenne 2001/83/CE

« *Un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.* »

Cet article encadre les ATU nominatives.

- Article 83 du Règlement européen 726/2004/CE (23)

« *Par dérogation à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, les États membres peuvent rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à usage humain [...] on entend par «usage compassionnel», la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament [...] à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché [...] soit être en cours d'essais cliniques. [...] Dans la mesure où un programme a été mis en place à titre d'usage compassionnel, le demandeur veille à ce que les patients qui y participent aient également accès au nouveau médicament pendant la période courant entre la délivrance de l'autorisation et la mise sur le marché.* »

Cet article encadre les ATU de cohorte. La décision d'octroi et de mise en place des programmes compassionnels relèvent de chaque état membre.

1.4.3. Cadre français

En France, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation est définie par l'article L. 5121-12 du Code de la Santé Publique. L'ANSM peut délivrer une autorisation à titre exceptionnel, nommée autorisation temporaire d'utilisation, pour un médicament donné n'ayant pas encore d'AMM en France et ne faisant pas l'objet d'essais cliniques. Les conditions suivantes doivent être réunies :

- spécialité pharmaceutique destinée à traiter une maladie grave ou rare,
- absence de traitement approprié disponible sur le marché en France,
- mise en œuvre du traitement ne pouvant pas être différée (notion d'urgence).

Enfin, l'une des deux situations suivantes doit être applicable :

- Ces médicaments peuvent être prescrits sous la responsabilité d'un médecin à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche impliquant la personne humaine dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. On parle alors d'ATU nominative (ATUn).
- L'efficacité et la sécurité du médicament doivent être fortement présumées au vu des résultats des essais cliniques réalisés pour la demande d'AMM qui doit être déposée ou déposée dans un délai déterminé et approuvé par l'ANSM. On parle alors d'ATU de cohorte (ATUc).

Les médicaments faisant l'objet d'ATU sont délivrées au sein des Pharmacies à Usage Interne (PUI) hospitalières uniquement. Si le produit est administré à l'hôpital, il suivra le circuit classique hospitalier. Si le produit est pris au domicile du patient, il suivra le circuit de la rétrocession.

1.4.4. ATU nominative en pratique

L'ANSM peut accorder une ATU nominative seulement si une demande d'ATU de cohorte ou d'AMM est en cours ou prévue ou si un essai clinique est en cours d'évaluation ou se déroule en France. Trois dérogations à ce point sont possibles :

- un besoin vital ou des conséquences graves possibles pour le patient,
- le médicament n'est plus commercialisé en France et l'indication est différente,
- la demande d'ATUc ou d'essai clinique a été refusée mais le traitement pourrait avoir un bénéfice sur un patient spécifique.(24)

1.4.4.1. Système de demandes dématérialisées des ATUn

Dans tous les cas, conformément à l'article R. 5121-69 du CSP, la demande doit *a minima* comporter :

- Les informations concernant le traitement (nom du médicament, dosage, forme pharmaceutique, posologie et éventuellement durée de traitement),
- Les informations concernant le patient (initiales des nom et prénom, âge, poids et sexe),
- L'indication thérapeutique exacte et, le cas échéant, la justification de la demande,
- Les noms, qualités et coordonnées du prescripteur et du pharmacien en charge de la demande et du suivi,
- L'engagement du prescripteur à informer le patient ou sa personne de confiance des modalités spécifiques et du cadre de la prise de ce traitement.

Les demandes d'ATU nominative étaient auparavant transmises par fax à l'ANSM. Depuis septembre 2018, l'ANSM a lancé une phase de **dématérialisation** des demandes et des autorisations avec un guichet unique via sa plateforme **e-saturne** dans le cadre de son programme de modernisation et de transparence. L'objectif était de simplifier les modalités d'échanges avec les professionnels de santé et garantir un accès équitable, transparent et rapide pour tous les patients à l'innovation thérapeutique. De mars à décembre 2019, le cadre des demandes par fax a été restreint pour, en janvier 2020, ne plus être possible.

Cela permet une réduction des délais de réponse de l'ANSM, une facilitation des renouvellements, ainsi qu'une simplification et sécurisation des échanges.

Les prescriptions des professionnels de santé s'appuient sur un **référentiel des spécialités délivrées dans le cadre des ATUn**. Il répertorie la majorité des médicaments disponibles en ATUn et définit les critères d'octroi de ces dernières.

Si le médicament figure au référentiel et que le patient répond aux critères d'octroi, le prescripteur s'engage de la conformité et aucune information supplémentaire n'est demandée.

Si le médicament figure au référentiel mais que le patient ne répond pas aux critères d'octroi ou si le médicament ne figure pas au référentiel, le prescripteur doit justifier sa demande.

Cette demande est alors automatiquement transmise au pharmacien de la PUI qui l'envoie à l'ANSM après vérification de la prescription. L'ANSM peut alors évaluer la demande et octroyer une ATUn si elle répond aux conditions énoncées précédemment. C'est la Direction Produit concernée, en collaboration avec le référent ATU qui évalue la demande.

Le délai de réponse dépend alors de l'urgence à traiter le patient et du niveau d'évaluation nécessaire. Si la demande est alignée avec les conditions du référentiel, la décision est immédiate alors que si le médicament n'y apparaît pas et n'a jamais été évalué, cela peut prendre plus de temps. Les renouvellements, quant à eux, sont très rapides.

Afin d'évaluer la demande, l'ANSM demande à l'établissement pharmaceutique titulaire ou exploitant de ce médicament toute information disponible sur ce dernier. Cela peut comprendre le RCP si le médicament est autorisé dans un autre pays, les informations relatives à la qualité du produit ainsi qu'à son efficacité et sa sécurité. L'ANSM demande également s'il a la capacité de fournir le produit et la liste des essais cliniques (actuels ou prévus).

A l'exception des trois cas dérogatoires, les ATU nominatives sont encadrées par un Protocole d'Utilisation et de recueil d'informations (PUT) qui fixe les modalités d'utilisation du produit et les modalités de suivi des patients. (25,26)

En 2019, l'ANSM a octroyé 26 528 ATU nominatives pour 227 médicaments (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Bilan des ATU nominatives – Source : Rapport d'activité de l'ANSM 2019

| BILAN DES ATU NOMINATIVES | | | | | |
|--|---|---|---|---|-------------------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Octrois d'ATUn | 24 791 | 27 095 | 22 295 | 21 633 | 26 528 |
| Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an | 219 | 205 | 253 | 217 | 227 |
| Patients inclus | 17 829 dont 12 175 en initiation de traitement | 19 625 dont 14 029 en initiation de traitement | 16 621 dont 11 390 en initiation de traitement | 15 987 dont 11 342 en initiation de traitement | NA ⁽¹⁾ |

1.4.4.2. Quelles sont les dernières évolutions ?

L'article 44 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 (loi de financement de la sécurité sociale LFSS pour 2020) a modifié certaines dispositions :

- une demande d'ATU nominative n'est pas recevable dès lors que le médicament dispose d'une première AMM ,
- le rapport bénéfice risque chez le patient n'est plus « présumé » mais « fortement présumé »
- le nombre d'ATU nominatives accordées ne doit pas dépasser un seuil fixé par arrêté ministériel (non publié à la date de rédaction de cette thèse). Une fois le seuil dépassé, le laboratoire exploitant la spécialité peut demander une ATU de cohorte.

La LFSS 2020 vient limiter le dispositif des ATU nominatives par deux leviers. Comment va être fixé ce seuil ? Sera-t-il identique quelle que soit l'indication ? Ces questions sont encore en suspens.

1.4.4.3. Prise en charge des ATU nominatives

Selon l'article L. 162-16-5-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), tous les médicaments sous ATU sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. (27)

Selon les articles L. 162-16-5-4 du CSS et R. 163-35 du CSS, il y a une obligation de continuité des traitements initiés pendant la période ATU et en post-ATU.

Ci-dessous les différents cas possibles et leur prise en charge :

- Prise en charge post-AMM des traitements initiés sous ATU : oui à condition que l'indication n'ait pas eu une évaluation défavorable lors de la demande d'AMM (art. L. 162-16-5-2, I, 2^oalinéa du CSS)
- Prise en charge post-AMM des traitements initiés après obtention de l'AMM : non (art. L. 162-16-5-2, I, 2^oalinéa du CSS et Circulaire DGS/DSS du 8 juillet 2014)
- Autre indication : Aucune prise en charge ne sera accordée aux sollicitations d'ATU nominatives dès lors que le médicament aura obtenu une première AMM (art. L. 162-16-5-1-1, 2^oalinéa du CSS)

Le dispositif des ATU nominatives permet donc, à la demande du prescripteur, pour les patients le nécessitant d'avoir accès à un traitement plus précocement. Les patients initiés sous ATU nominative pourront continuer à en bénéficier. Cependant, une fois l'AMM obtenue, bien que la prise en charge par le système de santé telle qu'expliquée dans la partie 1.3 ne soit pas encore effective, les nouveaux patients qui auraient pu être éligible aux critères de l'ATU ne pourront pas, eux, être pris en charge.

Le périmètre d'accès des patients aux médicaments via les ATU nominatives est donc limité et les évolutions tendent à le réduire davantage.

1.4.5. ATU de cohorte en pratique

L'ATU de cohorte est destinée à un groupe de patients pour lesquels les modalités de traitement et de suivi sont définies dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

Le titulaire des droits d'exploitation qui s'est engagé à déposer ou a déposé une demande d'AMM, autrement dit le laboratoire pharmaceutique, doit déposer une demande d'ATU à l'ANSM.

L'ATU de cohorte est octroyée pour une durée de 1 an et peut être renouvelable sur demande motivée.

1.4.5.1. Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Le PUT a pour objectif de définir les rôles et responsabilité de chaque acteur notamment en termes de pharmacovigilance, les modalités de suivi des patients traités, de recueillir les données sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation du médicament ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé. Il est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, c'est-à-dire le laboratoire pharmaceutique.

Il comporte également une note d'information remise au patient. Elle vise à l'informer de ses droits et du contexte spécifique de ce médicament.

L'ensemble des données collectées dans le cadre du PUT font l'objet d'un rapport périodique de synthèse soumis à l'ANSM selon une périodicité fixée dans le PUT, en général 3 ou 6 mois. C'est le titulaire des droits d'exploitation qui est en charge de ce rapport.

Comme énoncé dans la partie 1.4.4., le PUT peut également concerner les ATU nominatives.

1.4.5.2. La demande d'ATU de cohorte

Les modalités pratiques de demande d'ATU sont décrites dans l'avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de l'ANSM. (24)

Le dossier peut être déposé soit au moment de la demande d'AMM soit, en amont de la demande avec un engagement du titulaire de son dépôt dans un délai déterminé.

En accord avec l'article R. 5121-68 du Code de la Santé Publique il est composé des pièces suivantes :

- **Formulaire de demande d'ATU de cohorte** et son annexe comprenant la justification de la demande
- **Dossier administratif** :
 - Copie de la demande d'AMM (si disponible)
 - Projets d'annexes en français (RCP, Annexe II, Étiquetage et Notice) sur la base des projets d'annexes pour l'AMM
 - Projet de PUT 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,
 - La désignation de « médicament orphelin » attribuée par l'EMA le cas échéant,
 - La copie des avis scientifiques délivrés par l'ANSM, l'EMA, ainsi que d'autres agences nationales,
 - La population cible estimée de patients concernés en France.
- **Dossier relatif au médicament** : ce dossier comporte toutes les données pharmaceutiques et pharmaco-toxico-cliniques disponibles. Les données pharmaco-toxico-cliniques soumises doivent être les plus complètes possibles et les plus proches de ce qui est ou va être déposé pour la demande d'AMM. Si ce n'est pas possible, le dossier peut être celui du dossier du médicament expérimental utilisé pour la demande d'essai clinique actualisé.

La demande est évaluée, comme pour les ATU nominatives, par la Direction Produit de l'ANSM correspondante à l'aire thérapeutique en lien avec le référent ATU de l'ANSM.

Il n'y a pas de calendrier d'évaluation défini. Le point de contact principal est l'évaluateur coordinateur de projet de la Direction Produit concernée.

En général, le schéma de soumission et d'autorisation est le suivant :

- Réunion de présentation du projet à l'ANSM (laboratoire et direction produit impliquée dans la possible évaluation du dossier) et « pré-soumission » : le dossier complet peut être soumis avant ou après le passage en comité mais une copie des projets d'annexes et de PUT ainsi que le formulaire de justification de la demande sont transmis en général en amont de la réunion du comité
- Passage en Comité Permanent ANSM pour avis
- Soumission du dossier complet
- Evaluation finale du dossier et retours de l'ANSM sur les projets d'annexes et de PUT
- Autorisation temporaire d'utilisation (ou refus) délivrée par l'ANSM

Une fois l'autorisation reçue par l'établissement pharmaceutique titulaire et/ou exploitant le produit peut alors mettre en place l'ATU. On parle de lancement de l'ATU de cohorte.

1.4.5.3. Mise en place de l'ATU de cohorte

La mise en place, nécessite de la part du laboratoire :

- La mise à disposition des unités conformément aux annexes notifiées par l'ANSM (étiquetage et notice),
- La mise en place du système d'évaluation et de suivi des patients et gestion des commandes (par exemple circuit papier ou via une plateforme électronique),
- L'élaboration et l'envoi d'un courrier de lancement aux prescripteurs, pharmaciens hospitaliers, centres antipoison et CRPV, validé par l'ANSM. Ce courrier est le seul moyen autorisé pour informer les professionnels de santé concernés de la mise en place d'une ATU,

En général, l'ANSM publie sur son site internet les ATU de cohorte une fois la date de lancement prévue communiquée par le laboratoire.

Une fois l'ATU lancée, le laboratoire est en charge de :

- Suivre les demandes d'initiation de traitement : validation de l'éligibilité des patients par le laboratoire sur la base des critères d'éligibilité ou d'inéligibilité établis dans le PUT,
- Suivre les demandes de renouvellement et fiches de suivi des patients selon le PUT,
- Suivre les cas de pharmacovigilance déclarés : un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) est désigné par l'ANSM afin de suivre les effets indésirables déclarés en lien avec cette ATU, en collaboration avec le laboratoire exploitant.
- La rédaction des rapports périodiques d'évaluation : les données récoltées par les fiches de suivi des patients sont analysées et colligées dans un rapport qui

est soumis à l'ANSM pour évaluation puis publié sur son site. Les rapports sont rédigés selon un modèle mis à disposition sur le site de l'ANSM et présentent les données cliniques ainsi que les données de sécurité liées à l'utilisation du médicament dans le cadre de son ATU. Le résumé de ces rapports périodiques est envoyé par le laboratoire à tous les prescripteurs et pharmaciens dispensateurs ainsi qu'aux CRPV et Centres anti-poison.

1.4.5.4. Financement de l'ATU de cohorte

Les médicaments sous ATU sont pris en charge dans leur totalité par l'Assurance Maladie par le fond de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP). Un référentiel des médicaments pris en charge et leur indication via ce dispositif est publié sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé.

Le laboratoire a deux options : soit il fournit le produit à titre gratuit, soit il fixe librement une indemnité. Le montant de l'indemnité est déclaré au CEPS, même s'il est nul, dans le mois qui suit le lancement de l'ATU et est publié sur le site du CEPS. Pour les médicaments ayant un chiffre d'affaire total hors taxe supérieur à 30 millions d'euros l'année précédente, le montant moyen par patient ne peut dépasser 10 000 euros par an. Le laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament sous ATU reverse alors la différence à l'assurance maladie sous forme de remise.

Si le prix fixé au titre de l'AMM est inférieur à l'indemnité demandée pendant l'ATU, le laboratoire doit également reverser à l'assurance maladie toute ou partie de la différence selon l'accord établi avec le CEPS.(27)

1.4.5.5. Fin d'ATU : retrait, suspension ou passage à l'AMM

Une ATU peut se terminer de différentes manières.

À tout moment, pour des raisons de sécurité, de qualité ou d'efficacité, l'ATU peut être retirée ou suspendue par le Directeur Général de l'ANSM.

Si à la fin de l'évaluation des autorités compétentes, le médicament n'obtient pas son AMM, l'ATU est également clôturée.

Enfin, le cas le plus commun, est l'obtention de l'AMM, européenne ou nationale selon le type de procédure. Une fois l'autorisation obtenue, le titulaire de l'ATU a entre 1 et 3 mois pour clôturer l'ATU, sauf exception. Selon l'article R.5121-76 du CSP, cela nécessite la mise à disposition d'unités produites conformément à l'AMM notamment du nouveau conditionnement, la nouvelle notice, et le cas échéant, la mise en place des mesures additionnelles de réduction des risques convenues à l'AMM dans le plan de gestion des risques. La date de fin d'ATU est fixée par le laboratoire titulaire exploitant de l'ATU, en concertation avec l'ANSM.

1.4.5.6. Le dispositif post-ATU : continuité des traitements et initiation en post-AMM

Selon l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale, le laboratoire dispose en parallèle d'un mois pour déposer le dossier de demande d'évaluation auprès de la Commission de Transparence de la HAS visant à fixer le taux de remboursement et le prix du médicament selon la procédure décrite précédemment à la partie 1.3 afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge au titre du dispositif post-ATU. Cette prise en charge est valable à compter de son inscription sur le tableau du « dispositif pérenne », disponible sur le site du Ministère des Solidarités et de la santé, jusqu'à la prise en charge définitive du médicament.

Les patients initiés sous ATU sont d'emblée pris en charge, sauf si le médicament n'a pas obtenu l'AMM.

Pour les nouveaux patients, une fois l'AMM obtenue et l'ATU terminée, plusieurs cas de figure sont possibles. Si le libellé de l'indication de l'AMM est identique à celui de l'indication de l'ATU de cohorte, les nouveaux patients initiés seront pris en charge au titre du dispositif post-ATU.

Si le libellé de l'indication de l'AMM est plus large que celui de l'indication de l'ATU, les patients peuvent être pris en charge dans l'indication de l'AMM s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. La HAS rend un avis dans les deux semaines après l'obtention de l'AMM. Si le patient est en échec de traitement ou que les alternatives sont contre-indiquées pour lui, il peut également être pris en charge.(27)

En 2019, l'ANSM a octroyé 20 ATU de cohorte avec plus de 3 700 nouveaux patients inclus (voir Tableau 2). Ce chiffre ne prend pas en compte les patients qui ont pu bénéficier des innovations thérapeutiques dans le cadre du dispositif post-ATU.

Tableau 2 : Bilan des ATU de cohorte – Source : Rapport d'activité de l'ANSM 2019

| BILAN DES ATU DE COHORTE | | | | | |
|--|--------|--------|-------|-------|-------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Nouvelles ATUc | 13 | 10 | 11 | 20 | 20 |
| Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM | 12 | 9 | 8 | 16 | 14 |
| Patients nouvellement inclus | 10 216 | 11 909 | 8 250 | 5 642 | 3 766 |

Les ATU de cohorte permettent donc aux patients répondant aux critères définis par les autorités de bénéficier d'un accès précoce à des médicaments innovants, en cas de maladie grave ou rare et présentant une urgence à traiter, alors que le paysage thérapeutique disponible ne couvrait pas leur besoin.

1.5. Recommandations Temporaires d'Utilisation

L'affaire Médiator a révélé une utilisation large en dehors de l'indication approuvée par les autorités pour ce médicament ayant des conséquences majeures en termes de sécurité.

Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ont alors été instaurées par la **loi Bertrand du 29 décembre 2011** dans l'objectif d'encadrer l'utilisation de médicaments en dehors de leur AMM, appelée « hors AMM », et d'inciter les laboratoires à demander des extensions d'indication pour ces médicaments. Le dispositif a connu des évolutions avec les lois de financement de la sécurité sociale pour 2013 puis en 2014 avec la loi n°2014-892 de financement rectificatif de la sécurité sociale du 8 août 2014 (article 10) (28). Elles sont actuellement définies par les articles L.5121-12-1 et R.5121-76 du CSP (29,30).

Les conditions d'éligibilité au dispositif sont les suivantes :

- L'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées,

- L'existence d'un besoin thérapeutique,
- Un rapport bénéfice/risque du médicament présumé favorable sur la base des données d'efficacité et de tolérance disponibles après évaluation de l'ANSM

Une RTU peut être sollicitée uniquement par les acteurs suivants : les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), l'Institut national du cancer (INCa), la Haute Autorité de Santé (HAS), les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares, et les associations de patients.

Un laboratoire pharmaceutique ne peut donc pas en faire la demande.

La RTU est accompagnée d'un protocole de suivi et de recueil d'informations concernant l'efficacité, la sécurité ainsi que les conditions réelles d'utilisation du médicament.

La durée de la RTU, si le rapport est présumé favorable, fixée initialement est de trois ans renouvelables. Selon l'article L. 162-17-2-1, après avis de la HAS et de l'UNCAM, le Ministère des Solidarités et de la Santé peut alors publier un arrêté attestant la prise en charge dérogatoire d'une spécialité faisant l'objet d'une RTU pour une durée limitée.

L'objectif ne répond pas à la problématique d'accès au marché de nouvelles indications des médicaments mais bien à encadrer un usage hors cadre existant afin de sécuriser les prescriptions. Quid de l'utilisation de ce dispositif pour encadrer la prescription d'un médicament qui va ou a obtenu une extension d'indication ? C'est une possibilité mais ce n'est pas la philosophie de ce dispositif.

1.6. Limites identifiées du système de santé français

De la recherche fondamentale à la mise à disposition, le développement d'un médicament est long. Il est en moyenne de 12 ans. (3)

DE L'IDÉE AU PRODUIT : GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Source : Leem

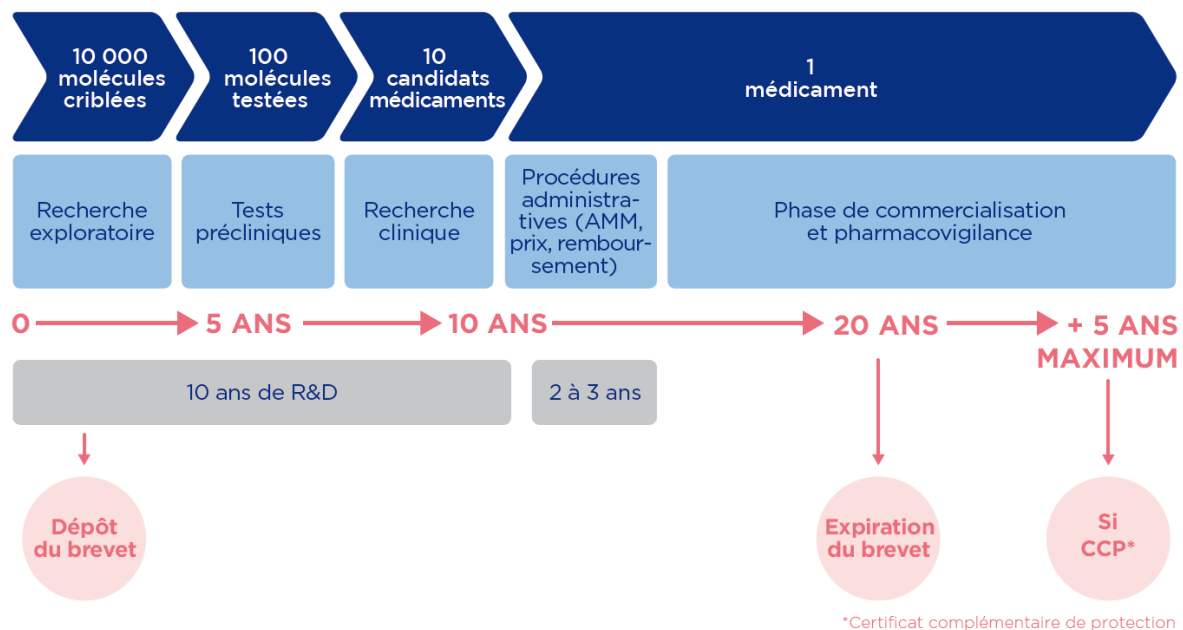


Figure 5 : Développement et cycle de vie du médicament – Source :Leem

L'enjeu est alors la mise à disposition précoce des médicaments innovants. En France, le besoin est couvert par les dispositifs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation. Cependant, ce dispositif n'était plus adapté aux schémas de développement des médicaments qui se font désormais indication par indication. En effet, le système d'ATU n'était possible que pour les médicaments ne bénéficiant d'aucune AMM et ne couvrait pas les nouvelles indications. On parle d'extension d'indication. Ce qui signifie qu'une immunothérapie ayant obtenue une AMM dans le cancer du poumon par exemple, et qui poursuit son développement dans d'autres types de cancer en démontrant une avancée pour les patients et répondant aux critères d'une ATU ne pouvait pas bénéficier d'un accès précoce. Le seul moyen pour les patients d'en bénéficier était alors une prescription hors AMM du prescripteur qui doit le spécifier au patient et sur l'ordonnance. Dans ce cas, le traitement du patient n'est pas pris en

charge par l'assurance maladie, sauf s'il fait l'objet d'une RTU tel que décrit dans la partie 1.5.

Une fois le bénéfice clinique pour une nouvelle indication démontré ou fortement présumé aux vues des résultats des essais cliniques, l'évaluation des autorités compétentes prend en moyenne 1 à 2 ans. Ensuite, l'évaluation par la HAS puis la négociation du prix avec le CEPS aboutissant à une publication au Journal Officiel du prix et du remboursement prend à son tour 1 à 3 ans. Entre la soumission de la demande d'extension d'indication et la réelle mise à disposition des patients d'un médicament, il peut se passer 2 à 5 ans.

L'évolution du système et la mise en place d'un système d'ATU et post-ATU pour ces extensions d'indication répondant aux critères d'un accès précoce est donc devenu indispensable.

2. Les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte d'extension d'indication

Dans cette partie, nous allons décrire et analyser les modalités de mise en place de ces ATU de cohorte d'extension d'indication appelées également « ATU d'extension ». Nous allons d'abord retracer l'historique de la création de cette disposition dans la législation française. Nous allons ensuite décrire et analyser les principales étapes d'obtention, de mise en place et de clôture des ATU évaluées pour ce nouveau dispositif du 1^{er} mars 2019 au 1^{er} mars 2021.

Le 13 juin 2018, le rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales n° 569 (2017-2018) nommé « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce »⁽³¹⁾ rappelle le schéma d'accès aux médicaments préexistants (voir Figure 6).

Ce rapport énonce les prémices de la création des ATU d'extension avec :

- Un enjeu fort d'accélération des innovations, notamment pour le traitement des cancers (par exemple pour les immunothérapies ou encore la médecine personnalisée) ;
- Des enjeux d'adaptation du système actuel pour permettre un accès aux patients rapide et universel aux innovations, aujourd'hui en décalage avec les délais des procédures de régulation en place en évoquant la lenteur du système *versus* la réalité des thérapies innovantes ;
- De premières propositions concernant les ATU.

Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament

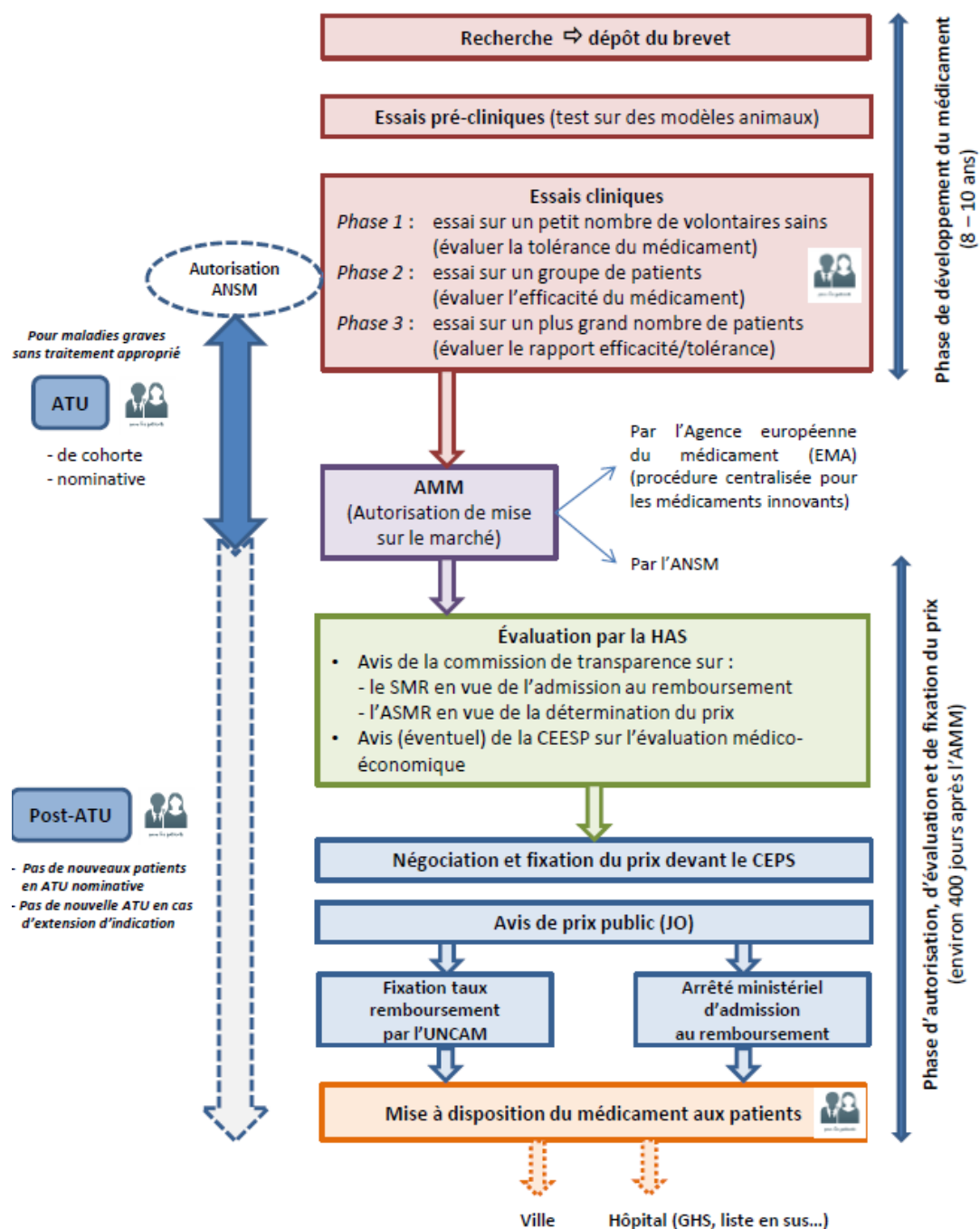


Figure 6 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament – Source : Rapport d'information du Sénat n°569 de juin 2018 sur l'accès précoce à l'innovation

2.1. 8e édition du CSIS du 10 Juillet 2018 - Conseil Stratégique des Industries de Santé

En octobre 2017, le Premier ministre Edouard Philippe a missionné Vincent Lidsky, Inspecteur Général des Finances et Noël Renaudin, ancien Président du Comité Economique des produits de santé (CEPS) pour préparer la 8^e édition du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) dans le but de relancer l'attractivité et le développement du secteur de la santé en France afin d'en faire un territoire d'excellence. (4)

Le CSIS a été créé en 2004 avec pour objectif de définir une stratégie commune de développement de l'industrie de santé par un dialogue entre l'Etat et les industriels. Les axes de travail qui ont été définis sont les suivants :

- enjeux de performance administrative,
- accélération de l'innovation,
- renforcement des écosystèmes d'innovation, et
- développement de la recherche clinique. (32)

Lors du 8^e Comité Stratégique des Industrie de Santé à Matignon le 10 juillet 2018, le Premier ministre a rappelé que ce secteur est dynamique et un des plus innovants de l'industrie mondiale. Il est essentiel pour la France de pouvoir répondre aux besoins croissants de la population vieillissante confrontée à des maladies chroniques qui deviennent de plus en plus fréquentes. Aussi, les avancées scientifiques et technologiques sont significatives, notamment avec l'arrivée de l'intelligence artificielle, de la santé numérique ou encore d'outils de diagnostic de plus en plus pointus associés à des thérapies personnalisées. L'accès de ces solutions de soins aux patients fait partie des enjeux principaux du système de santé français.

En réponse à ces besoins, le CSIS a proposé 15 mesures phares dont celle d'étendre le dispositif existant d'autorisation temporaire d'utilisation aux extensions d'indications afin de s'adapter au modèle actuel de développement des médicaments innovants indication par indication comme par exemple celui des immunothérapies.

2.2. Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2019

Cette mesure du CSIS a été transposée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2019.

2.2.1. Article 65 de la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019

La définition des autorisations temporaires d'utilisation a été en conséquence mise à jour dans le Code de la Santé publique :

« CSP, art. L. 5121-12 (Modifié par art. 65 LFSS 2019)

*I. — Les articles L. 5121-8 et L. 5121-9 ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments, **dans des indications thérapeutiques précises**, destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie :*

1° 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'AMM qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé ;

2° Ces médicaments, le cas échéant importés, sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Le médecin prescripteur doit justifier que le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée a 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 est inscrite dans le dossier médical. »

Le 1° définit les ATU de cohorte et le 2° les ATU nominatives. Rappelons que l'article 44 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 pour 2020 est venu par la suite réduire

le périmètre des ATU nominatives aux seuls médicaments ne disposant d'aucune AMM.

Cette notion d'« indication thérapeutique » pour un médicament n'est applicable qu'aux seules ATU de cohorte.

Cette loi prévoit la prise en charge de ces ATU par l'assurance maladie avec la fixation d'une compensation par les ministres de la santé et de la sécurité sociale, à la différence des ATU de cohorte dites « initiales » pour lesquelles, comme décrit en partie 1.4, le laboratoire fixe librement une indemnité.

L'article 65 de la LFSS 2019 prévoit également d'étendre le dispositif de prise en charge précoce dit « post-ATU » pour les nouvelles indications disposant d'une AMM mais n'ayant pas fait l'objet d'une ATU.

Enfin, il introduit une prise en charge précoce pour les dispositifs médicaux innovants ayant fait l'objet d'une demande de prise en charge conventionnelle. Ce dernier dispositif ne sera pas détaillé dans cette thèse.

2.3. Modalités pratiques de mise en place

Cette loi donne la capacité à l'autorité compétente, c'est-à-dire l'ANSM, de délivrer des ATU de cohorte dites d'extension d'indication à compter du 1^{er} mars 2019. Les conditions et modalités de prises en charge doivent être précisées par décret. Ce décret doit être publié par la Direction de la Sécurité Sociale (DSS).

2.3.1. Décrets et arrêtés

Dans son actualité du 4 mars 2019 (33), le Leem, organisation professionnelle des entreprises du médicament en France, communique le souhait de la DSS de publier le décret d'application au 31 mars 2019 et confirme que l'ANSM a d'ores et déjà la capacité, depuis le 1^{er} mars 2019 d'octroyer des ATU d'extension. Le mécanisme de prise en charge de ces ATU n'est cependant pour le moment pas défini. Le décret d'application, décret n°2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge

précoce de certains produits de santé (34), sera finalement publié au Journal officiel du 22 août 2019.

A l'octroi de l'ATU par l'ANSM, le laboratoire exploitant l'ATU d'extension doit demander sa prise en charge aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Les informations à transmettre seront fixées par arrêté. En cas de dossier incomplet, un des ministres demande les éléments manquants au laboratoire.

Les conditions de prise en charge par l'assurance maladie pour chaque indication sont les suivantes :

1. Traitement d'une maladie grave ou rare,
2. Absence de comparateur pertinent,
3. Urgence à traiter,
4. Spécialité susceptible d'être innovante,
5. Rapport bénéfice/risque présumé fortement positif,
6. Demande d'AMM déposée ou engagement du laboratoire à déposer dans un délai fixé.

La compensation est notifiée par un des deux ministres dans un délai de 45 jours à réception du dossier complet de la demande, une fois l'ATU accordée par l'ANSM.

En cas de refus ou de cessation de prise en charge, le laboratoire en est informé avec la mention des motifs de cette décision.

En cas d'éligibilité à la prise en charge, le laboratoire a alors le choix d'accepter ou de refuser la compensation fixée par les ministres mais il ne peut pas y avoir de négociation de cette dernière. En cas de désaccord, la demande est abandonnée et aucun élément n'est publié.

Quand le laboratoire accepte la compensation et donc la prise en charge, un arrêté fixe l'indication et les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité pour chaque prise en charge. La prise en charge dérogatoire au titre du post-ATU est accordée tacitement pour l'indication de l'ATU.

Pour les demandes de prise en charge précoce pour un médicament ayant déjà une AMM dans l'indication concernée et n'ayant pas bénéficié d'une ATU d'extension,

les conditions 1 à 5 listées ci-dessus s'appliquent. La demande de prise en charge conventionnelle telle que décrite dans la partie 1.3 doit être déposée dans le même temps.

Le laboratoire dépose un dossier de demande de prise en charge précoce aux ministres de la santé et de la sécurité sociale et fait parvenir une copie du dossier à la Commission de Transparence de la HAS. La CT dispose alors de 45 jours, une fois le dossier considéré complet par les ministres pour se positionner sur les 5 critères d'octroi. Cet avis est transmis aux ministres qui en informent le laboratoire et disposent à leur tour de 45 jours pour fixer la compensation et la notifier au laboratoire.

A noter que pour les demandes de prise en charge d'ATU d'extension, la CT de la HAS n'est pas consultée. En effet, les conditions d'octroi de la prise en charge reprennent les critères d'octroi d'une ATU qui ont déjà été évalués par l'ANSM.

Dans les deux cas, demande de prise en charge pour une ATU d'extension ou demande de prise en charge précoce d'une spécialité, le prescripteur doit informer de manière orale et écrite le patient concerné sur les spécificités de cette prise en charge. Les mentions spéciales à apposer sur l'ordonnance sont définies par un arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale.

Enfin, des remises annuelles fonction du chiffre d'affaire réalisé par la spécialité dans cette indication sont reversées par le laboratoire, après négociation avec le CEPS selon les mêmes modalités que décrit dans la partie 1.4.5.4.

L'arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé(35) clôture la mise en place dans la législation française du dispositif d'ATU de cohorte d'extension d'indication et des nouvelles modalités de prise en charge d'accès direct au post-ATU. Cet arrêté fixe les informations que doit comprendre le dossier de demande de prise en charge, à savoir :

« 1° Une lettre de demande de prise en charge précoce ;

2° Les données documentant la conformité de la demande aux critères d'éligibilité ;

3° L'Autorisation de mise sur le marché initiale, ses rectificatifs et le cas échéant, les modifications intervenues dans le cadre d'extensions d'indication (RCP, blue box, pages de décision) et le cas échéant, l'information relative à la désignation du médicament comme médicament orphelin dans l'indication considérée ;

4° Pour la prise en charge [d'une ATU de cohorte d'extension d'indication] :

- la décision d'octroi de l'[ATU] ;

- la date à laquelle le laboratoire a déposé ou s'engage à déposer sa demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication considérée ;

5° Pour la prise en charge [d'accès direct au post-ATU], la date à laquelle le laboratoire a déposé sa demande d'inscription sur l'une des listes [de remboursement] dans l'indication considérée ;

6° Les codes UCD des différentes présentations ;

7° Des données économiques comprenant :

- les prix pratiqués et les volumes de vente prévisionnels et constatés dans les autres Etats de l'Union européenne ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement dans chaque Etat ;

- les prix pratiqués et les volumes de vente constatés en France au titre des indications de la spécialité déjà prises en charge par l'assurance maladie ;

- les prévisions de ventes sur trois ans pour chacune des indications déjà prises en charge ou dont la prise en charge est sollicitée (...) ;

- le prix de vente aux établissements de santé par UCD lorsque la spécialité ne dispose pas d'un prix ou d'un tarif (...) ;

8° La population cible de patients susceptibles de bénéficier de la spécialité dans l'indication considérée et dont la prise en charge est sollicitée (...), compte tenu des données médicales et épidémiologiques disponibles ;

9° Une estimation du nombre de patients susceptibles d'être traités chaque année jusqu'à une décision de prise en charge de la spécialité pharmaceutique au titre de son autorisation de mise sur le marché sur l'une des listes [de

remboursement], dans la ou les indications dont la prise en charge est sollicitée (...) ;

10° Les extensions d'indication susceptibles de faire l'objet d'une prise en charge dans les deux prochaines années ainsi que leur calendrier prévisionnel de mise sur le marché ;

11° Des informations sur les éventuels essais cliniques en cours (protocoles, calendrier, indication concernée, liste des centres français co-investigateurs, comparateurs...) ;

12° L'engagement du laboratoire de déclarer annuellement aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale [la population cible qui pourrait bénéficier du traitement et une estimation du nombre de patient qui sera traité dans cette indication jusqu'à la décision de prise en charge au titre de son AMM].

Les éléments sont transmis par le laboratoire aux ministres concernés à l'adresse suivante : DSS.ATU@sante.gouv.fr.

Cet arrêté vient également préciser la mention à apposer sur l'ordonnance par le prescripteur, à savoir : « *La prise en charge de cette spécialité intervient dans le cadre d'une prise en charge "précoce" par l'assurance maladie. A ce titre, cette prise en charge ne peut être que transitoire.* »

2.3.2. En pratique

La demande d'ATU d'extension suit le circuit déjà établi pour les demandes d'ATU de cohorte décrit en 1.4.

Pour la demande de prise en charge, un dossier type est disponible sur le site de la HAS et sur le site du Ministère des solidarités et de la santé (27,36).

Le site du ministère met également à disposition une fiche pratique expliquant les procédures: « *Fiche – Procédures relatives à l'arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé* »(37).

Cette fiche explique notamment sous forme de schéma la procédure pour les deux types d'accès (voir Figures 7 et 8).

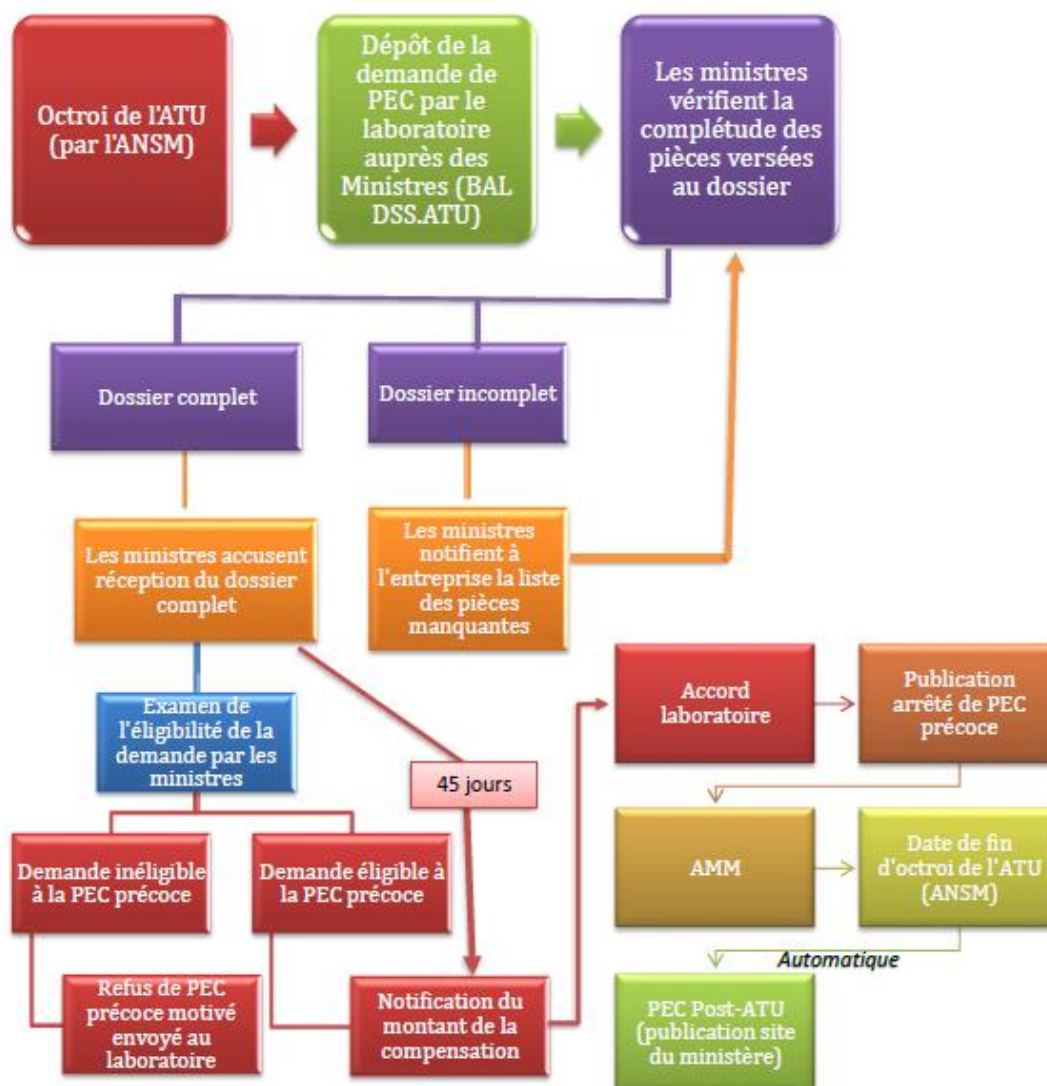


Figure 7 : Schéma de la procédure de prise en charge des ATU de cohorte d'extension d'indication – Source : Ministère des Solidarité et de la Santé

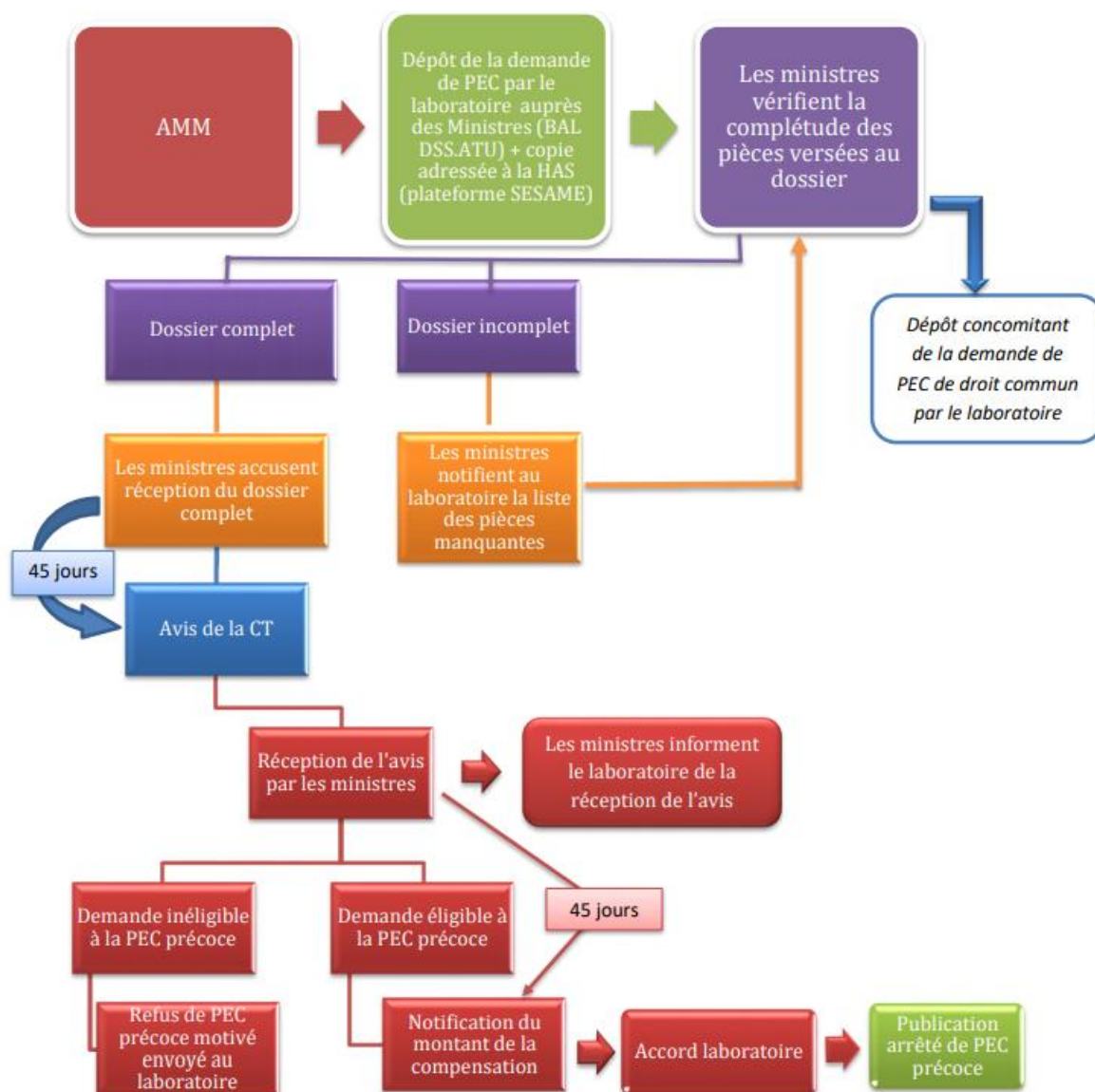


Figure 8 : Schéma de la procédure de prise en charge d'accès direct au post-ATU - Source : Ministère des Solidarité et de la Santé

Depuis sa création, seules quatre demandes de prise en charge précoce pour une indication n'ayant pas fait l'objet d'une ATU ont été faites à la date du 1^{er} mai 2021 et seule une d'entre elles a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission de la Transparence de la HAS le 3 février 2021. L'arrêté de prise en charge temporaire n'était toujours pas publié à cette même date du 1^{er} mai 2021.

Nous allons dans la partie suivante analyser plus en détail le dispositif d'ATU d'extension d'indication qui semble lui plus attractif.

2.4. Analyse des ATU de cohorte d'extension d'indication évaluées par l'ANSM du 1^{er} mars 2019 au 1^{er} mars 2021

2.4.1. Tableau de synthèse sur les ATU d'extension évaluées

Le tableau de synthèse disponible en annexe 1 a été réalisé à partir des informations suivantes :

- Nom du médicament et laboratoire concerné ;
- Date de demande de l'ATU (quand disponible sur le site de l'ANSM) ;
- Date de passage en Comité Permanent Oncologie-Hématologique (ou ancien Groupe de travail Oncologie-Hématologie) le cas échéant ;
- Date d'octroi de l'ATU et libellé de l'indication concernée ;
- Date de lancement de l'ATU ;
- Date de publication de la prise en charge et conditions ;
- Date de fin d'ATU.

Les données ont été recueillies à partir des documents suivants :

- Ordres du jour et comptes rendus des Comités Permanents Oncologie-Hématologique (ou Groupes de travail Oncologie-Hématologie) publiés sur le site internet de l'ANSM, le cas échéant ;
- Fiches ATU publiées sur le site internet de l'ANSM ;
- Publications au Journal Officiel de la République française (JORF).

En parallèle, un intérêt a été porté sur la procédure d'extension d'indication pour l'AMM avec les informations suivantes :

- Date de soumission de la demande d'extension de l'AMM ;
- Date d'avis positif du CHMP et date de la décision CE ;
- Libellé de l'indication de l'AMM.

Ces données ont été recueillies à partir des sites internet de l'EMA et de la Commission Européenne.

2.4.2. Analyse globale des étapes clés

Nous allons observer les délais moyens entre les différentes étapes clés des ATU de cohorte d'extension d'indication évaluées par l'ANSM entre le 1^{er} mars 2019, date d'application de la LFSS 2019 et le 1^{er} mars 2021. La dernière date de mise à jour des données est le 30 mai 2021.

Sur cette période, 20 demandes d'ATU d'extension ont été évaluées par l'ANSM. Vingt ont été octroyées dont 18 en Oncologie-Hématologie et 2 en Dermatologie.

Le premier délai analysé est le délai entre la date de demande d'extension d'indication de l'AMM et la date de demande d'ATU d'extension (voir Tableau 3). Lorsque le laboratoire décide localement de soumettre une demande d'ATU d'extension, le fait que la demande d'extension d'indication de l'AMM européenne soit déjà soumise peut permettre au laboratoire de se baser sur ce dossier pour la demande d'ATU. Si la demande n'est pas déjà faite, il s'engage à soumettre aux autorités nationales ou européennes une demande d'extension d'indication dans un délai déterminé.

Tableau 3 : Délai entre date de demande d'extension d'indication de l'AMM et date de demande d'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|------------|
| Moyenne en jours (mois) | 54 (1,8) |
| Minimum en jours (mois) | -75 (-2,5) |
| Maximum en jours (mois) | 185 (6,1) |
| Médiane en jours (mois) | 51 (1,7) |
| Ecart type | 103,1 |
| Nombre de valeurs analysées | 6 |

Les deux dates sont disponibles pour six demandes d'ATU d'extension. En moyenne, la demande d'ATU a été réalisée 54 jours, soit environ 2 mois, après la soumission de la demande d'extension d'indication à l'EMA. Sur les six dossiers, trois laboratoires ont déposé leur demande d'AMM pour l'indication concernée après la demande d'ATU d'extension.

Le deuxième paramètre analysé est le délai entre la date de demande et la date de l'octroi de l'ATU d'extension (voir Tableau 4). En effet, comme décrit en partie 1.4, pour les demandes d'ATU, il n'y a pas de calendrier d'évaluation défini par la réglementation.

Tableau 4 : Délai entre date de demande et date d'octroi d'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Moyenne en jours (mois) | 110 (3,6) |
| Minimum en jours (mois) | 56 (1,8) |
| Maximum en jours (mois) | 195 (6,4) |
| Médiane en jours (mois) | 101 (3,3) |
| Ecart type | 51,9 |
| Nombre de valeurs analysées | 6 |

Les deux dates sont disponibles pour six demandes d'ATU d'extension. En moyenne, l'ATU d'extension a été évaluée et octroyée 110 jours, soit environ 3 mois et demi, après la soumission à l'ANSM de la demande. L'évaluation la plus rapide a duré 56 jours (soit environ 2 mois) et concernait la prise en charge d'un stade avancé cancer de la prostate par Erleada® (apalutamide). L'évaluation la plus longue a duré 195 jours (soit environ 6 mois et demi) et concernait la prise en charge d'un stade avancé du cancer de la prostate par Xtandi® (enzalutamide).

Le troisième paramètre analysé est le délai entre la date de passage en Comité Scientifique Permanent (CSP) et la date d'octroi de l'ATU d'extension par l'ANSM (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Délai entre date de passage en CSP et date d'octroi de l'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|------------|
| Moyenne en jours (mois) | 131 (4,3) |
| Minimum en jours (mois) | 6 (0,2) |
| Maximum en jours (mois) | 587 (19,3) |
| Médiane en jours (mois) | 90 (3,0) |
| Ecart type | 131,5 |
| Nombre de valeurs analysées | 17 |

Les deux dates sont disponibles pour 17 demandes d'ATU d'extension. En moyenne, l'ATU d'extension a été évaluée et octroyée 131 jours, soit environ 4 mois et demi, après le passage en CSP. Le délai le plus rapide était de 6 jours (pour Erleada® (apalutamide)) et le délai le plus long était de 587 jours (soit environ un an et demi, pour Venclyxto® (venetoclax) dans la leucémie aigüe myéloïde).

Le quatrième paramètre analysé est le délai entre la date d'octroi de l'ATU d'extension et la date d'octroi de l'extension d'indication de l'AMM (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Délai entre date d'octroi de l'ATU d'extension et date d'octroi de l'extension d'indication de l'AMM

| | |
|-----------------------------|------------|
| Moyenne en jours (mois) | 118 (3,9) |
| Minimum en jours (mois) | -8 (-0,3) |
| Maximum en jours (mois) | 494 (16,2) |
| Médiane en jours (mois) | 93 (3,1) |
| Ecart type | 129,7 |
| Nombre de valeurs analysées | 17 |

Les deux dates sont disponibles pour 17 demandes d'ATU d'extension. En moyenne, une ATU d'extension a été octroyée 118 jours, soit environ 4 mois, avant la décision CE qui entérine l'extension d'indication d'AMM. Le délai le plus long était de 494 jours, soit environ 1 an et 4 mois, avant la date de décision CE. Le délai minimum est négatif avec l'octroi d'une ATU d'extension 8 jours après la date de décision CE. Parmi les conditions d'octroi d'une ATU figure le fait que le médicament ne doit pas avoir obtenu d'AMM dans l'indication concernée. Dans le tableau de données disponible en Annexe 2, nous pouvons observer que des ATU ont été octroyées 3 jours pour deux d'entre elles et 8 jours pour une après la date de décision CE. Cela peut s'expliquer par le fait que la date de publication et de diffusion de la décision CE peut être antérieure à la date figurant sur la décision. En parallèle, l'ANSM a déjà réalisé son évaluation et les dernières discussions concernent généralement quelques ajustements du RCP ou du PUT.

Le cinquième paramètre analysé est le délai entre date d'octroi et la date de lancement de l'ATU d'extension (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Délai entre date d'octroi et date de lancement de l'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Moyenne en jours (mois) | 52 (1,7) |
| Minimum en jours (mois) | 0 (0) |
| Maximum en jours (mois) | 170 (5,6) |
| Médiane en jours (mois) | 31 (1,0) |
| Ecart type | 53,8 |
| Nombre de valeurs analysées | 19 |

Les deux dates sont disponibles pour 19 demandes d'ATU d'extension. En moyenne, l'ATU d'extension a été lancée 52 jours, soit environ 2 mois, après la date d'octroi de l'ATU par l'ANSM. Le lancement le plus rapide a été fait le jour de l'octroi de l'ATU et le délai le plus long était de 170 jours (soit environ 6 mois) après l'octroi de l'ATU.

En effet, le démarrage de l'ATU nécessite la mise à disposition des conditionnements conformément à l'ATU et la mise en place effectif du système de collecte de données relatives au PUT conformément aux annexes et protocole validés par l'ANSM au moment de la décision d'octroi. A noter que les annexes peuvent être validées par échange de mails en amont de la décision finale afin de mettre à disposition des patients le produit le plus rapidement possible.

En regardant les notices des ATU d'extension publiées, nous pouvons constater que pour 40% (8/20) d'entre elles, les unités mises à disposition semblent être des unités commerciales (avec le packaging de l'AMM préexistante) avec 2 notices celle de l'AMM et celle de l'ATU d'extension d'indication (soit à l'intérieur de la boîte, soit avec la notice de l'ATU jointe à la boîte).

Le sixième paramètre analysé est le délai entre date d'octroi et la date de publication de la prise en charge de l'ATU d'extension (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Délai entre date d'octroi et la date de publication de la prise en charge de l'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|------------|
| Moyenne en jours (mois) | 159 (5,2) |
| Minimum en jours (mois) | 67 (2,2) |
| Maximum en jours (mois) | 347 (11,4) |
| Médiane en jours (mois) | 138 (4,5) |
| Ecart type | 75,6 |
| Nombre de valeurs analysées | 18 |

Les deux dates sont disponibles pour 18 demandes d'ATU d'extension. En moyenne, la prise en charge a été publiée au Journal Officiel 159 jours, soit environ 5 mois, après la date d'octroi de l'ATU par l'ANSM. Le délai de publication le plus rapide était de 67 jours (soit environ 2 mois) et le délai le plus long était de 347 jours (soit près d'un an).

Ce délai prend en compte les 45 jours accordés aux ministres de la santé et de la sécurité sociale pour se positionner sur la compensation, le temps de décision du laboratoire d'accepter cette compensation puis le délai de publication au JO. A noter que pour les premières ATU octroyées à partir du 1^{er} mars 2019, il a fallu attendre la

publication du décret d'application en août 2019 et de son arrêté en octobre 2019 au Journal Officiel pour que les laboratoires puissent effectuer leur demande de prise en charge.

Le septième paramètre analysé est la durée de l'ATU soit le délai entre date de lancement et la date de fin de l'ATU d'extension (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Durée de l'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|------------|
| Moyenne en jours (mois) | 182 (6,0) |
| Minimum en jours (mois) | 18 (0,6) |
| Maximum en jours (mois) | 319 (10,5) |
| Médiane en jours (mois) | 199 (6,5) |
| Ecart type | 90,2 |
| Nombre de valeurs analysées | 14 |

Les deux dates sont disponibles pour 14 demandes d'ATU d'extension. En moyenne, la durée de l'ATU d'extension était de 182 jours, soit 6 mois. L'ATU d'extension la plus courte a duré 18 jours et l'ATU d'extension la plus longue a duré 319 jours (soit environ 11 mois).

Enfin, le dernier paramètre analysé est le délai entre la date de décision CE et la date de fin de l'ATU d'extension (voir Tableau 10).

Tableau 10 : Délai entre la date de décision CE et la date de fin de l'ATU d'extension

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Moyenne en jours (mois) | 137 (4,5) |
| Minimum en jours (mois) | 35 (1,2) |
| Maximum en jours (mois) | 250 (8,2) |
| Médiane en jours (mois) | 138 (4,5) |
| Ecart type | 61,1 |
| Nombre de valeurs analysées | 14 |

Les deux dates sont disponibles pour 14 demandes d'ATU d'extension. En moyenne, l'ATU d'extension a pris fin 137 jours, soit 4 mois et demi après la date de la décision d'octroi de l'extension d'indication de l'AMM par la Commission Européenne. Le délai le plus court de clôture de l'ATU d'extension était de 35 jours (soit environ un mois) après la décision CE et le délai le plus long était de 250 jours (soit environ 8 mois).

En théorie, le laboratoire exploitant l'ATU dispose d'entre 1 et 3 mois pour clôturer l'ATU. La date est fixée en concertation avec le Directeur Général de l'ANSM et nécessite la publication de la prise en charge au titre de l'ATU et du post-ATU et la mise à disposition du produit conformément à la modification de l'AMM (i.e. de lots avec la nouvelle notice en vigueur). Si l'un de ces deux motifs n'est pas respecté, la clôture de l'ATU peut prendre plus de temps. Dans le tableau de données disponible en annexe 2, nous pouvons observer que seules deux ATU ont été clôturées dans les 3 mois.

A noter que les conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités disponibles en ville au titre de leur AMM ont été modifiées pour les ATUs d'extension. Ces dernières sont restreintes à la rétrocession dans les PUI agréés.

Pour toutes les prises en charge publiées, l'indication prise en charge par l'assurance maladie était identique à celle de l'ATU accordée par l'ANSM. Nous pouvons également observer que dans la plupart des cas le libellé de l'ATU était plus restrictif que le libellé de l'AMM.

Les délais pour chaque ATU d'extension sont disponibles en annexe 2 et les diagrammes représentant les principales étapes des ATU d'extension clôturées sont disponibles en annexe 3.

2.4.2.1. Description d'un cas particulier : la première ATU de cohorte d'extension d'indication : olaparib

Le 14 décembre 2018, un accès accéléré pour un médicament ayant déjà une AMM a été évalué en Groupe de Travail Oncologie et Hématologie de l'ANSM suite à la sollicitation de professionnels de santé à l'INCa et l'ANSM. Pour la première fois, la question du type d'accès se posait : ATU de cohorte d'extension ou RTU. La procédure d'évaluation européenne de Lynparza dans son extension d'indication avait déjà démarré depuis août 2018. Le 7 mars 2019, la Commission initiale du rapport bénéfice risque des produit de santé a rendu un avis en faveur d'une ATU de cohorte pour Lynparza dans l'indication suivante : « *Traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec*

mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ».

La première ATU d'extension a alors été accordée par le Directeur Général de l'ANSM au laboratoire AstraZeneca pour son produit Lynparza (olaparib) le 11 mars 2019 sur la base des résultats de l'étude clinique Solo-1. Cette étude internationale de phase 3, randomisée, en double-aveugle, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'olaparib en traitement de maintenance des patientes ayant un cancer avancé nouvellement diagnostiqué de l'ovaire, péritonéal primaire, ou des trompes de fallope, avec une mutation BRCA1 et/ou 2 et présentant une réponse clinique partielle ou complète après un traitement par chimiothérapie à base de platine.(38)

Le laboratoire a fait parvenir aux professionnels de santé un courrier daté du 4 juillet 2019 annonçant la fin de l'ATU prévue au 7 juillet 2019. Face aux contraintes réglementaires liées à l'attente de la publication des décrets encadrant la compensation et la prise en charge des ATU d'extension mais surtout du post-ATU, et suite à un accord conjoint avec l'ANSM, le laboratoire a reconduit l'ATU d'extension pour cette indication à partir du 8 août 2019. Les patients ayant été initiés antérieurement doivent repasser par le système d'ATU encadré par un PUT pour continuer à recevoir le traitement.

La prise en charge de l'ATU a finalement été publiée au Journal Officiel le 16 janvier 2020 et l'ATU clôturée à cette même date.

Aucune ATU n'a pu être clôturée avant la publication du décret et de son arrêté du fait du vide juridique encadrant le post-ATU dans ces cas et donc, des difficultés engendrées pour la poursuite des traitements des patients.

Les principales étapes de cette ATU sont représentées dans la figure 9 ci-dessous.

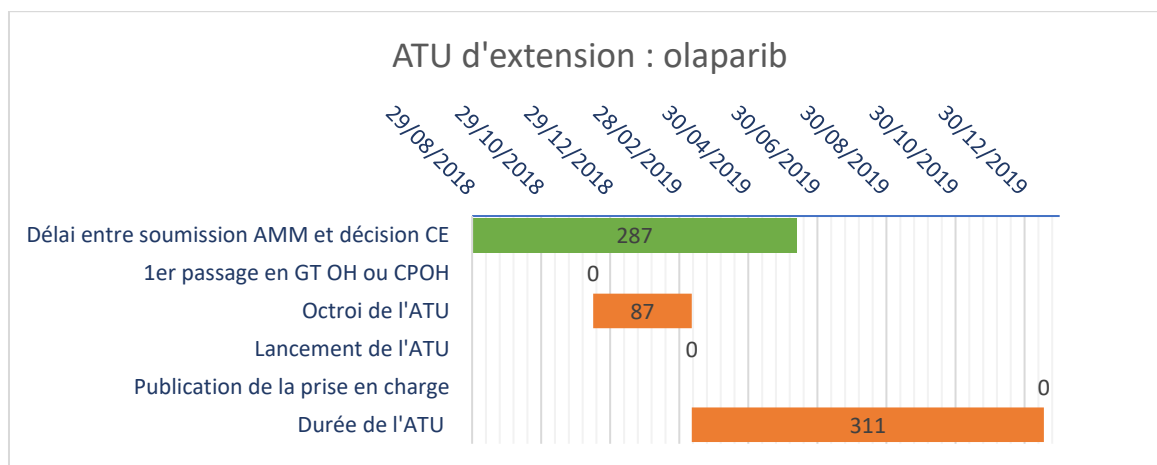


Figure 9 : Diagramme représentant les principales étapes de la première ATU d'extension d'olaparib

Discussion

Le dispositif d'ATU de cohorte d'extension d'indication établi par la LFSS 2019 a permis de mettre à disposition des patients des traitements innovants disposant déjà d'une 1^{ère} AMM pour de nouvelles indications thérapeutiques dans lesquelles ils ont été étudiés et ont démontré une balance bénéfice/risque favorable et pour lesquelles il y avait un besoin médical fort de manière précoce, particulièrement en onco-hématologie. Il a également permis à des professionnels de santé de s'approprier de nouvelles options thérapeutiques et ce, de manière plus large que pendant les essais cliniques. Ce dispositif permet ainsi l'apport des premières données en vie réelle dans de nouvelles indications via le PUT, bien que ces données soient souvent peu ou mal complétées (non-obligation des professionnels de santé et temps nécessaire).

Nous ne disposons pas du nombre de patients traités par cette voie d'accès puis via le post-ATU ni de délai moyen d'obtention de la prise en charge conventionnelle pour ces indications mais les patients répondant aux critères des 19 ATU d'extension d'indication lancées ont pu bénéficier de ces traitements en amont de l'AMM et de la fixation du prix et du remboursement. Cela n'aurait pas été possible sans ce cadre et de nombreux patients le nécessitant n'auraient pu être traités par ces médicaments en amont de la prise en charge conventionnelle, ce qui aurait constitué une perte de chance pour eux.

Nous pouvons observer que le dispositif de prise en charge précoce ou « accès direct au post-ATU » a été moins attractif que le dispositif d'ATU d'extension.(39) Le laboratoire pourrait-il craindre un impact de la première évaluation par la CT de la HAS de l'accès direct au post-ATU sur la procédure d'évaluation conventionnelle du médicament dans l'indication concernée ? Cela peut être une hypothèse expliquant cette « réticence ». Ainsi, dans la période étudiée, seules quatre demandes ont été déposées auprès de la HAS et seulement une a obtenu un avis favorable.

Le nouveau système de compensation fixée unilatéralement par les ministres de la santé et de la sécurité sociale avait pour objectif de diminuer les dépenses de l'assurance maladie mais semble manquer de transparence. Sur quels critères se base-t-elle ? A noter que la fixation de cette compensation n'est pas censée impacter

la négociation de prix final avec le CEPS par la suite et que la compensation n'est pas publique.

Aussi, nous pouvons constater la difficulté à tenir dans les délais impartis les différentes étapes liées à l'octroi et au lancement de l'ATU d'extension d'indication avant l'AMM. En effet, la procédure d'évaluation d'une extension d'indication d'AMM est plus courte que la procédure de demande d'AMM initiale et contraint le temps pour le laboratoire et les autorités pour préparer, évaluer les dossiers et mettre en place le dispositif.

Du point de vue du laboratoire, une ATU d'extension d'indication représente un enjeu d'accès au marché important permettant d'entrer sur le marché au plus tôt, ceci ayant l'avantage de faire connaître et évaluer la place du médicament dans sa nouvelle indication auprès des autorités à un stade précoce. Cela représente une première reconnaissance des bénéfices apportés par le médicament de la part des autorités françaises. Les limites d'un point de vue industriel sont liées à un risque financier pouvant résulter de la fixation unilatérale du prix par le CEPS, sans recours possible du laboratoire.

Enfin, nous pouvons constater que ce nouveau dispositif est venu complexifier le système de santé avec par exemple, un nouveau schéma de prise en charge différent de celui existant pour les ATU de cohorte ou encore la mise à disposition de médicaments, pour certains déjà disponibles en ville, en rétrocession à l'hôpital dans une autre indication. Cela requiert une adaptation aux différents circuits de distribution pour une même spécialité aux professionnels de santé et aux patients.

Limites et perspectives

Les données utilisées dans cette thèse ont été collectées sur une période définie. Par conséquent, certaines données sont manquantes. Les analyses ont donc été réalisées à titre observationnel. Nous pouvons remarquer que les écarts types sont très élevés du fait de la disparité des données. En effet, il n'y a pas de calendrier établi pour la procédure d'octroi d'ATU.

Il pourrait être intéressant de compléter ce travail par l'analyse des avis de la Commission de Transparence de la HAS et le temps de publication des arrêtés de prise en charge au JO pour les indications concernées : quel est l'impact de ces ATU d'extension d'indication sur l'évaluation du SMR et de l'ASMR ?

Face à la complexification du système observée, une refonte du système d'accès précoce en France a été intégrée à la Loi de Financement de la Sécurité sociale pour 2021 à l'article 78. Deux dispositifs sont créés (Figure 10) :

- Un dispositif d'accès précoce, regroupant les actuelles ATU de cohorte initiales et d'extension d'indication, certaines ATU nominatives et la prise en charge post-ATU. L'accès précoce sera octroyé sur décision de la HAS. L'indemnité libre est rétablie pour tout type de demande d'accès précoce.
- Un dispositif d'accès compassionnel, regroupant les RTU et certaines ATU nominatives. L'accès compassionnel sera octroyé par l'ANSM.

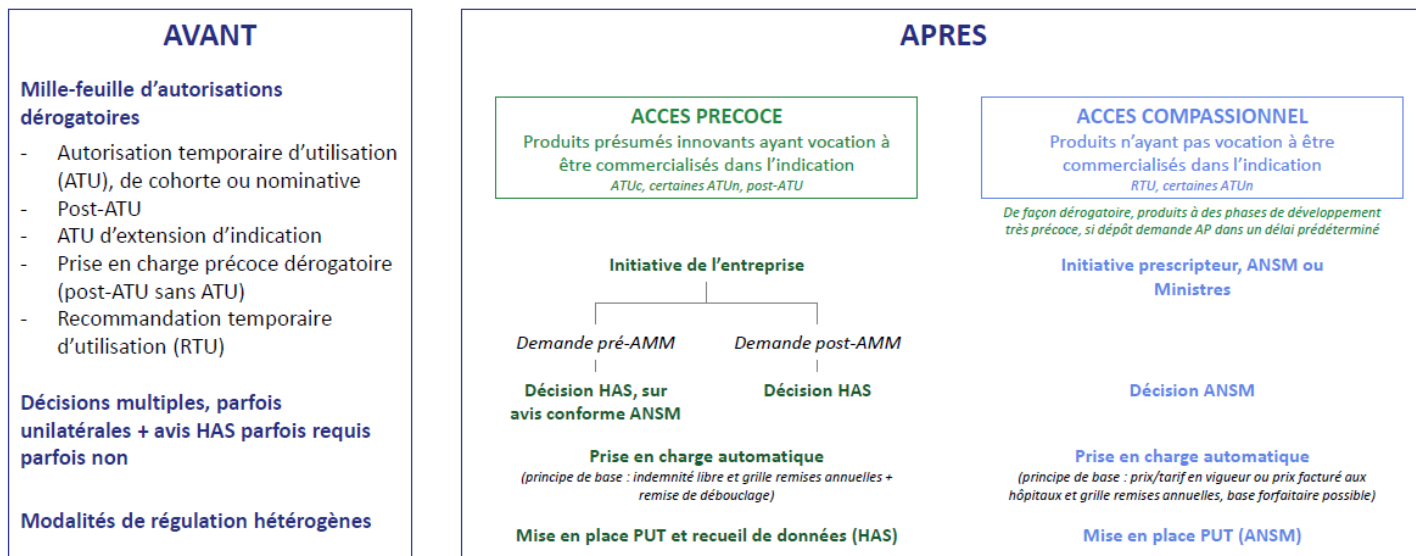


Figure 10 : Réforme de l'accès précoce LFSS 2021 - Source : Webinar du Leem du 11.02.2021

Cette réforme doit entrer en vigueur d'ici le 1^{er} juillet 2021 et ouvre de nouvelles perspectives dont les objectifs affichés sont plus de simplicité, de prévisibilité et d'attractivité pour la mise à disposition des traitements innovants aux patients.

Conclusion

L'accès précoce des médicaments en France est un sujet d'intérêt majeur et a connu ces dernières années de nombreuses adaptations, notamment avec l'ouverture du dispositif d'ATU de cohorte aux extensions d'indication. Nous avons vu que cela a permis de mettre à disposition des patients des solutions thérapeutiques alors qu'il n'y avait pas d'alternative pour les traiter dans le cadre d'une pathologie grave ou rare avec un besoin médical fort.

Force est de constater la complexification du système engendrée. Les évolutions à venir liées à la refonte du système ont pour objectif de simplifier et de faciliter les accès précoces en France. La mise en place du dispositif d'ATU d'extension d'indication et de l'accès direct au post-ATU a très certainement permis à tous les acteurs de se préparer aux changements à venir.

Il sera intéressant de suivre la mise en place de cette réforme et d'en analyser l'impact. La transition des dispositifs existants aux nouveaux dispositifs ne devra pas être un frein pour faire bénéficier des traitements innovants pour la préoccupation principale de notre système de santé, la santé des patients.

Bibliographie

1. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
2. Médicament (développement du) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
3. Recherche et développement [Internet]. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
4. Section 1 : Définitions. (Articles R1121-1 à R1121-2) - Légifrance [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006190943/>
5. Bilan Economique du Leem 2019.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrig%C3%A9_6.pdf
6. Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-clinique-prelude-la-mise-sur-le-marche>
7. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256>
8. Actualité - L'ANSM élargit le périmètre du dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) aux essais à design complexe et aux Médicament de Thérapie Innovante (MTI) - ANSM [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-elargit-le-perimetre-du-dispositif-accelere-dautorisation-dessais-cliniques-fast-track-aux-essais-a-design-complexe-et-aux-medicament-de-therapie-innovante-mti>
9. Essais cliniques : procédure standard pour la constitution et le traitement des demandes pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-standard-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-medicaments>
10. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF>
11. Heads of Medicines Agencies: Medicines Approval system [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/medicinesapprovalsysteem.html>

12. Anonymous. Authorisation of medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
13. HRABOVSKI G. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
14. GLANVILLE D. The evaluation of medicines, step-by-step [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>
15. HRABOVSKI G. How EMA evaluates medicines for human use [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines>
16. Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234&qid=1603530551290&from=FR>
17. Anonymous. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
18. Anonymous. Pre-authorisation guidance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
19. Section 1 : Prise en charge par les organismes de sécurité sociale - Liste des médicaments remboursables - Liste des médicaments agréés. (Articles R163-1 à R163-14) - Légifrance [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000031829180/2018-11-15/>
20. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
21. Montagnier L, France. Premier ministre. Le SIDA et la société française. Trotot PM, éditeur. Paris, France: la Documentation française; 1994. 324 p.
22. 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. Rev Hist Pharm. 2004;92(341):47-54.

23. EUR-Lex - 02004R0726-20190330 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02004R0726-20190330>
24. Faire une demande d'autorisation temporaire d'utilisation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/4)
25. e-saturne : demande d'ATU nominative - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/2)
26. Référentiel des ATU nominatives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/3)
27. DGOS;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
28. Degrassat-Théas A, Bocquet F. Les recommandations temporaires d'utilisation pour les médicaments ou comment concilier enjeux de santé publique et enjeux économiques ? Médecine Droit. 1 mars 2016;2016(137):48-55.
29. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721223/2020-10-01
30. Section 7 bis : Recommandation temporaire d'utilisation (Articles R5121-76-1 à R5121-76-9) - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000025850213/2020-11-12/
31. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce - Sénat [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>
32. Préparation du 8e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/partage/9628-preparation-8eme-conseil-strategique-des-industries-de-sante-csis>
33. Leem - Espace adhérent [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.adherent.leem.org/publication/article-65-lfss-atu-publication-de-decret-en-attente/860>

34. Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé [Internet]. 2019-855 août 20, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038940078>
35. Arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039223488>
36. Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1046750/fr/deposer-un-dossier-d-evaluation-d-un-medicament
37. [fiche_procedures_externes_-_acces_precoce_151019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_externes_-_acces_precoce_151019.pdf) [Internet]. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_externes_-_acces_precoce_151019.pdf
38. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 27 déc 2018;379(26):2495-505.
39. APMnews - Médicament: la HAS déplore une sous-utilisation par les industriels de dispositifs d'accès précoce au marché [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/story.php?objet=346492&idmail=.O.oQ4xQ03Sib7LrDKvHBQowlau7pXQgUU8alZFKjKfj776oT8c93iFuPQuYT5K8SuO4h7s97u9H8voehPODnQrcOvZK3K0Q6s3WMqUhq0F8HvkC1TS8o1RlcZTuXNNS5ARS-DI70qJmd3G2QdN66YmE8hUPZ9uytOr8Y_9HZsW1K4ToulMtiDjj1F_1UqVldID7Z486ZC_SOAYO-ga8Jr1E6wsAl3ULsdsiS-pHW8IJD8.

**ANNEXE 1 : Tableau de synthèse des données collectées pour les
ATU de cohorte d'extension d'indication évaluées par l'ANSM du 1^{er}
mars 2019 au 1^{er} mars 2021**

| Spécialité pharmaceutique | Principe actif | Laboratoire | Indication dans le contexte de l'ATU d'extension | Libellé de l'indication ATU | Date de soumission de la demande d'ATU | Date de 1er passage en GT OH ou CPOH | Date d'octroi de l'ATU | Date de lancement de l'ATU | Date de publication de la prise en charge | Indication prise en charge | Date de fin d'ATU | Date de soumission de la demande d'extension de l'AMM | Date d'avis positif du CHMP | Date de la décision CE | Indication de l'AMM | Conditionnement ATU |
|--|-----------------------|-------------|--|---|--|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|---|-------------------|---|-----------------------------|------------------------|---|---|
| LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé | olaparib | Astrazeneca | cancer de l'ovaire | En monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. | NA : alerte PDS à l'ANSM et l'INCA | 14/12/2018 | 11/03/2019 | 11/03/2019 | 16/01/2020 | En monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. | 16/01/2020 | 29/08/2018 | 26/04/2019 | 12/06/2019 | Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. | 2 notices |
| TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion | atezolizumab | Roche | cancer bronchique à petites cellules | Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu et présentant un score ECOG de 0 ou 1. | NA | 15/03/2019 | 05/04/2019 | 06/05/2019 | 17/03/2020 | En association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu et présentant un score ECOG de 0 ou 1. | 20/03/2020 | 11/10/2018 | 27/07/2019 | 03/09/2019 | Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu | 1 seule notice |
| KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion | trastuzumab emtansine | Roche | cancer du sein | Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab | 06/06/2019 | 28/06/2019 | 08/08/2019 | 26/08/2019 | 17/03/2020 | En monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab | 30/03/2020 | 04/02/2019 | 14/11/2019 | 16/12/2019 | Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. | 1 notice |
| DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie | dupilumab | Sanofi | dermatite atopique | Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent (12 à 17 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels | NA | NA | 09/08/2019 | 07/10/2019 | 02/04/2020 | Le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent (12 à 17 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. | 07/04/2020 | 16/10/2018 | 27/06/2019 | 01/08/2019 | Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. | 2 notices : 1 dans la boîte et une en dehors (jointe) |

| Spécialité pharmaceutique | Principe actif | Laboratoire | Indication dans le contexte de l'ATU d'extension | Libellé de l'indication ATU | Date de soumission de la demande d'ATU | Date de 1er passage en GT OH ou CPOH | Date d'octroi de l'ATU | Date de lancement de l'ATU | Date de publication de la prise en charge | Indication prise en charge | Date de fin d'ATU | Date de soumission de la demande d'extension de l'AMM | Date d'avis positif du CHMP | Date de la décision CE | Indication de l'AMM | Conditionnement ATU |
|--|---------------------|--------------------------|--|--|--|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|--|-------------------|---|-----------------------------|------------------------|--|-------------------------|
| XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé | enzalutamide | Astellas | cancer de la prostate métastatique hormonosensible | Traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéron ou docétaxel ne peut être considéré , en association avec un traitement par suppression androgénique. | 11/06/2019 | 28/06/2019 | 23/12/2019 | 10/02/2020 | 14/05/2020 | Traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéron ou docétaxel ne peut être considéré , en association avec un traitement par suppression androgénique. | NA | 01/07/2019 | 25/03/2021 | 30/04/2021 | Xtandi est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (voir rubrique 5.1). | 2 notices dans la boîte |
| ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé | apalutamide | Janssen | cancer de la prostate métastatique hormonosensible | Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) de haut volume, pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéron + prednisone ou prednisolone, ou par docétaxel ne peut être considéré , en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). | 05/12/2019 | 24/01/2020 | 30/01/2020 | 12/05/2020 | 19/05/2020 | Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) de haut volume, pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéron + prednisone ou prednisolone, ou par docétaxel ne peut être considéré , en association avec un traitement par suppression androgénique. | 04/06/2020 | 03/06/2019 | 12/12/2019 | 27/01/2020 | Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). | 1 notice |
| IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion | durvalumab | Astrazeneca | cancer bronchique à petites cellules | En association à l'étoposide et aux sels de platine (carboplatine ou cisplatine), est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). | NA | 18/10/2019 | 10/03/2020 | 13/03/2020 | 31/07/2020 | En association à l'étoposide et aux sels de platine (carboplatine ou cisplatine), est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). | 01/10/2020 | 12/11/2019 | 23/07/2020 | 27/08/2020 | IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). | 1 notice |
| ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion | Brentuximab vedotin | Takeda France | lymphome | ADCETRIS est indiqué dans le traitement des lymphomes T périphériques (PTCL) CD30+ chez les patients adultes non précédemment traités, en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP) après accord d'un centre ayant accès à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'expertise lymphome pouvant valider l'indication. | NA | 15/11/2019 | 31/03/2020 | 17/09/2020 | 17/09/2020 | Le traitement des lymphomes T périphériques (PTCL) CD30+ chez les patients adultes non précédemment traités, en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP) après accord d'un centre ayant accès à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'expertise lymphome pouvant valider l'indication. | 05/10/2020 | 19/06/2019 | 26/03/2020 | 12/05/2020 | ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) (voir rubrique 5.1). | 1 notice |
| BRAFTOVI 75 mg gélule | Encorafenib | Pierre Fabre Médicaments | cancer colorectal | L'encorafenib est indiqué en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1. | 06/03/2020 | 17/04/2020 | 02/06/2020 | 08/07/2020 | 13/10/2020 | En association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1. | 01/12/2020 | 14/10/2019 | 20/04/2020 | 02/06/2020 | L'encorafenib en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur (voir rubriques 4.4 et 5.1). | 2 notices |

| Spécialité pharmaceutique | Principe actif | Laboratoire | Indication dans le contexte de l'ATU d'extension | Libellé de l'indication ATU | Date de soumission de la demande d'ATU | Date de 1er passage en GT OH ou CPOH | Date d'octroi de l'ATU | Date de lancement de l'ATU | Date de publication de la prise en charge | Indication prise en charge | Date de fin d'ATU | Date de soumission de la demande d'extension de l'AMM | Date d'avis positif du CHMP | Date de la décision CE | Indication de l'AMM | Conditionnement ATU |
|---|----------------|-----------------|--|--|--|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|---|-------------------|---|-----------------------------|------------------------|---|---|
| LYNPARZA 100 / 150 mg, comprimé pelliculé | olaparib | Astrazeneca | cancer du pancréas | Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BCRA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. | NA | 20/09/2019 | 10/06/2020 | 29/06/2020 | 14/10/2020 | En monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BCRA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. | 28/10/2020 | 02/07/2019 | 28/05/2020 | 03/07/2020 | Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BCRA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. | 1 notice |
| TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion | atezolizumab | Roche | carcinome hépatocellulaire | Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1 (voir rubrique 5.1). | NA | 06/03/2020 | 30/06/2020 | 20/07/2020 | 07/10/2020 | En association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1. | 01/02/2021 | 23/01/2020 | 17/09/2020 | 27/10/2020 | Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1). | 2 notices : 1 dans la boîte et une en dehors (jointe) |
| BAVENCIO 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion | Avélumab | Merck Serono | carcinome urotétial | Bavencio est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urotétial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine et présentant un score ECOG 0 ou 1. | 12/03/2020 | 17/04/2020 | 03/07/2020 | 03/07/2020 | 13/10/2020 | En monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urotétial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine et présentant un score ECOG 0 ou 1. | 01/03/2021 | 26/05/2020 | 10/12/2020 | 21/01/2021 | Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urotétial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. | 1 notice |
| ZEJULA 100 mg, gélules | Niraparib | GlaxoSmithkline | cancer de l'ovaire | ZEJULA (Niraparib) est indiqué pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab | NA | 06/03/2020 | 30/07/2020 | 12/08/2020 | 17/11/2020 | Le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab. | 31/03/2021 | 10/02/2020 | 17/09/2020 | 27/10/2020 | ZeJula est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithétial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine | 1 notice |

| Spécialité pharmaceutique | Principe actif | Laboratoire | Indication dans le contexte de l'ATU d'extension | Libellé de l'indication ATU | Date de soumission de la demande d'ATU | Date de 1er passage en GT OH ou CPOH | Date d'octroi de l'ATU | Date de lancement de l'ATU | Date de publication de la prise en charge | Indication prise en charge | Date de fin d'ATU | Date de soumission de la demande d'extension de l'AMM | Date d'avis positif du CHMP | Date de la décision CE | Indication de l'AMM | Conditionnement ATU |
|--|----------------|-----------------------|--|---|--|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|--|-------------------|---|-----------------------------|------------------------|---|---|
| XALKORI 200 mg gélules XALKORI 250 mg gélules XALKORI 250 mg gélules | Crizotinib | Pfizer | lymphome | XALKORI est indiqué dans le traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes | NA | NA | 08/10/2020 | 18/12/2020 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2 notices : 1 dans la boîte et une en dehors (jointe) |
| LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé | olaparib | Astrazeneca | cancer de l'ovaire | LYNPARZA en association au bévacicumab est indiqué pour le : traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacicumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD) défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique. | NA | 15/05/2020 | 16/10/2020 | 03/11/2020 | 26/01/2021 | En association au bévacicumab est indiqué pour le : traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacicumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD) défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique. | 01/02/2021 | 22/11/2019 | 17/09/2020 | 03/11/2020 | traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacicumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique (voir rubrique 5.1). | 1 notice |
| TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé | osimertinib | Astrazeneca | cancer bronchique non à petites cellules | Tagrisso est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et présentant un score ECOG 0 ou 1 | 23/07/2020 | 18/09/2020 | 17/12/2020 | 18/12/2020 | 26/03/2021 | En monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et présentant un score ECOG 0 ou 1. | NA | 26/08/2020 | 22/04/2021 | NA | CHMP opinion : "TAGRISSO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations (see section 5.1). " | 1 notice |
| DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie | dupilumab | Sanofi Aventis France | dermatite atopique | Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui nécessitent un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. | NA | NA | 27/03/2020 | 26/08/2020 | 07/10/2020 | Le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. | 29/04/2021 | 15/01/2020 | 15/10/2020 | 25/11/2020 | Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. | 1 notice |

| Spécialité pharmaceutique | Principe actif | Laboratoire | Indication dans le contexte de l'ATU d'extension | Libellé de l'indication ATU | Date de soumission de la demande d'ATU | Date de 1er passage en GT OH ou CPOH | Date d'octroi de l'ATU | Date de lancement de l'ATU | Date de publication de la prise en charge | Indication prise en charge | Date de fin d'ATU | Date de soumission de la demande d'extension de l'AMM | Date d'avis positif du CHMP | Date de la décision CE | Indication de l'AMM | Conditionnement ATU |
|---|-----------------------|----------------------|--|---|--|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|--|-------------------|---|-----------------------------|------------------------|---|-------------------------|
| OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion YERVOY 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion | Nivolumab, Ipilimumab | Bristol-Myers Squibb | mésothéliome pleural malin non résécable | OPDIVO est indiqué en association à YERVOY, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable | NA | 27/11/2020 | 25/01/2021 | 01/04/2021 | 02/04/2021 | En association à l'ipilimumab/ nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. | NA | 25/08/2020 | 22/04/2021 | NA | CHMP opinion : "Yervoy in combination with nivolumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma." "Opdivo in combination with ipilimumab is indicated for the first line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma." | 1 notice |
| IMBRUVICA 140 mg, gélule | ibrutinib | Janssen | leucémie lymphoïde chronique | traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités, fit, en association avec rituximab | NA | 12/06/2020 | 31/08/2020 | NA | NA | NA | NA | 14/01/2020 | 23/07/2020 | 28/08/2020 | IMBRUVICA, en monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique 5.1). | 2 notices |
| VENCLYXTO 10 mg, 50mg, 100 mg, comprimés pelliculés | venetoclax | Abbvie | leucémie aiguë myéloïde | Venclyxto en association avec l'azacitidine, est indiqué dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée chez l'adulte non éligible à une chimiothérapie d'induction standard | NA | 08/02/2019 | 17/09/2020 | 15/02/2021 | 12/02/2021 | En association à l'azacitidine chez les patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard. | NA | NA | 22/04/2021 | 19/05/2021 | Venclyxto en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. | 2 notices dans la boîte |

DATE DE MISE À JOUR : 30/06/2021

**ANNEXE 2 : Analyse des données collectées dans le tableau
présenté en annexe 1.**

| | Délai entre date de demande d'AMM et date de demande d'ATU | Délai entre date de demande d'ATU et date d'obtention d'ATU | Délai entre date de passage en CSP et date d'obtention d'ATU | Délai entre date d'octroi de l'ATU et date d'octroi de l'AMM | Délai entre date d'obtention et date de lancement d'ATU | Délai entre date d'obtention et date de publication de la prise en charge | Délai entre date de lancement et date de fin d'ATU | Délai entre date de décision CE et date de fin d'ATU |
|---|--|---|--|--|---|---|--|--|
| LYNPARZA 100 / 150 mg, comprimé pelliculé | NA | NA | 87 | 93 | 0 | 311 | 311 | 218 |
| TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion | NA | NA | 21 | 151 | 31 | 347 | 319 | 199 |
| KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion | 122 | 63 | 41 | 130 | 18 | 222 | 217 | 105 |
| DUPIXENT 200 / 300 mg, solution injectable en seringue préremplie | NA | NA | NA | -8 | 59 | 237 | 183 | 250 |
| XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé | -20 | 195 | 178 | 494 | 49 | 143 | NA | NA |
| ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé | 185 | 56 | 6 | -3 | 103 | 110 | 23 | 129 |
| IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion | NA | NA | 144 | 170 | 3 | 143 | 202 | 35 |
| ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion | NA | NA | 137 | 42 | 170 | 170 | 18 | 146 |
| BRAFTOVI 75 mg gélule | 144 | 88 | 46 | 0 | 36 | 133 | 146 | 182 |
| LYNPARZA 100 / 150 mg, comprimé pelliculé | NA | NA | 264 | 23 | 19 | 126 | 121 | 117 |
| TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion | NA | NA | 116 | 119 | 20 | 99 | 196 | 97 |
| BAVENCIO 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion | -75 | 113 | 77 | 202 | 0 | 102 | 241 | 39 |
| ZEJULA 100 mg, gélules | NA | NA | 146 | 89 | 13 | 110 | 231 | 155 |
| XALKORI 200 / 250 mg gélules | NA | NA | NA | NA | 71 | NA | NA | NA |
| LYNPARZA 100 / 150 mg, comprimé pelliculé | NA | NA | 154 | 18 | 18 | 102 | 90 | 90 |
| TAGRISSO 40 / 80 mg, comprimé pelliculé | -34 | 147 | 90 | NA | 1 | 99 | NA | NA |
| DUPIXENT 200 / 300 mg, solution injectable en seringue préremplie | NA | NA | NA | 243 | 152 | 194 | 246 | 155 |
| OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion | NA | NA | 59 | NA | 66 | 67 | NA | NA |
| YERVOY 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion | NA | NA | 80 | -3 | NA | NA | NA | NA |
| IMBRUVICA 140 mg, gélule | NA | NA | 587 | 244 | 151 | 148 | NA | NA |
| VENCLYXTO 10 / 50 / 100 mg, comprimés pelliculés | NA | NA | 587 | 244 | 151 | 148 | NA | NA |
| Moyenne (jours) | 54 | 110 | 131 | 118 | 52 | 159 | 182 | 137 |
| Moyenne (mois) | 1,8 | 3,6 | 4,3 | 3,9 | 1,7 | 5,2 | 6,0 | 4,5 |
| Min (jours) | -75 | 56 | 6 | -8 | 0 | 67 | 18 | 35 |
| Min (mois) | -2,5 | 1,8 | 0,2 | -0,3 | 0,0 | 2,2 | 0,6 | 1,2 |
| Max (jours) | 185 | 195 | 587 | 494 | 170 | 347 | 319 | 250 |
| Max (mois) | 6,1 | 6,4 | 19,3 | 16,2 | 5,6 | 11,4 | 10,5 | 8,2 |
| Médiane (jour) | 51 | 101 | 90 | 93 | 31 | 138 | 199 | 138 |
| Médiane (mois) | 1,7 | 3,3 | 3,0 | 3,1 | 1,0 | 4,5 | 6,5 | 4,5 |
| IC 95% | 82,5 | 41,5 | 62,5 | 61,7 | 24,2 | 34,9 | 47,3 | 32,0 |
| Ecart type | 103,1 | 51,9 | 131,5 | 129,7 | 53,8 | 75,6 | 90,2 | 61,1 |
| IC 95% min | -28,8 | 68,8 | 68,8 | 56,2 | 27,4 | 124,1 | 134,4 | 104,9 |
| IC 95% max | 136,1 | 151,8 | 193,9 | 179,5 | 75,8 | 194,0 | 229,0 | 168,9 |
| Nombre de valeurs | 6 | 6 | 17 | 17 | 19 | 18 | 14 | 14 |

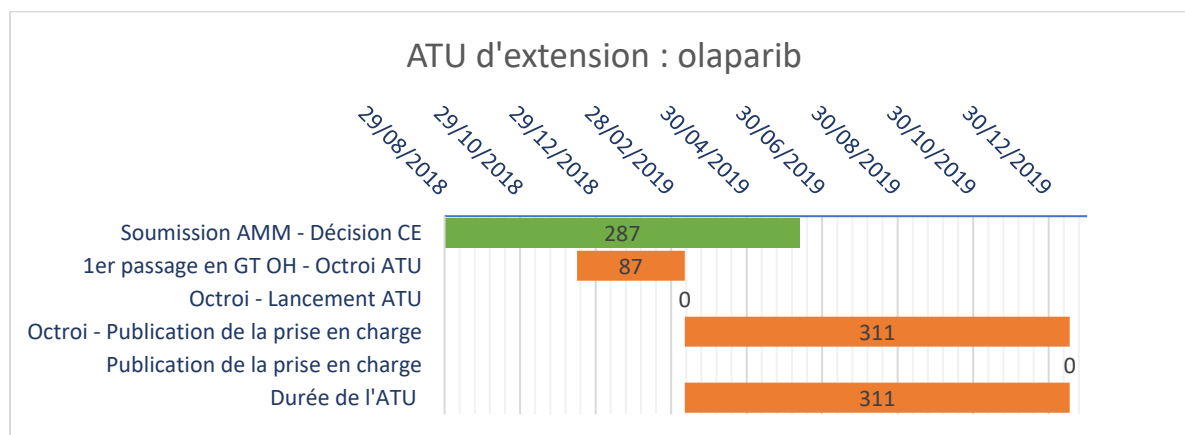
DATE DE MISE A JOUR : 30/05/2021

NA : not available (non disponible)

**ANNEXE 3 : Diagrammes représentant les étapes clés des ATU
d'extension évaluées par l'ANSM entre le 1^{er} mars 2019 et le 1^{er}
mars 2021 et clôturées au 30 mai 2021**

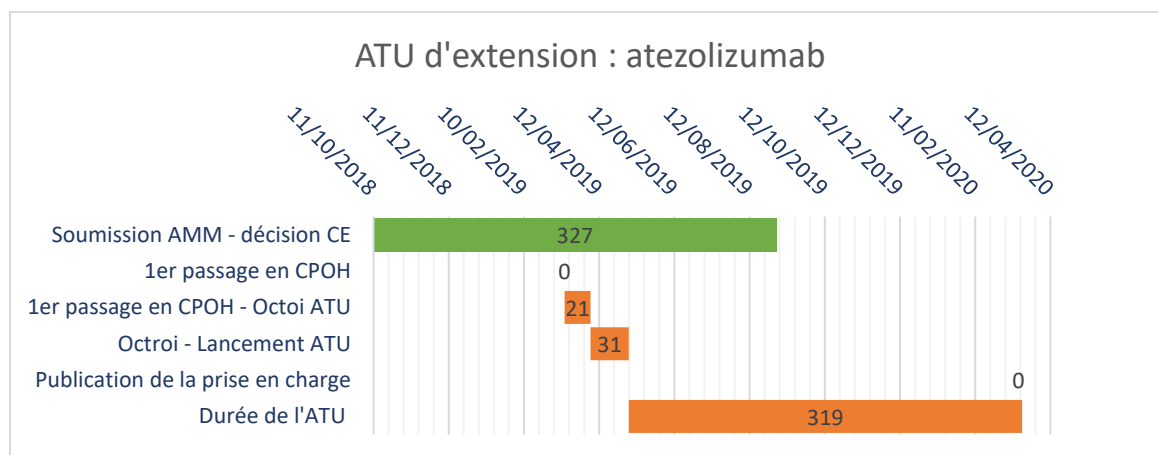
Première ATU d'extension « LYNPARZA 100/ 150 mg, comprimé pelliculé »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|--|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 29/08/2018 | 287 | 12/06/2019 |
| 1er passage en GT OH - Octroi ATU | 14/12/2018 | 87 | 11/03/2019 |
| Octroi - Lancement ATU | 11/03/2019 | 0 | 11/03/2019 |
| Octroi - Publication de la prise en charge | 11/03/2019 | 311 | 16/01/2020 |
| Publication de la prise en charge | 16/01/2020 | 0 | 16/01/2020 |
| Durée de l'ATU | 11/03/2019 | 311 | 16/01/2020 |



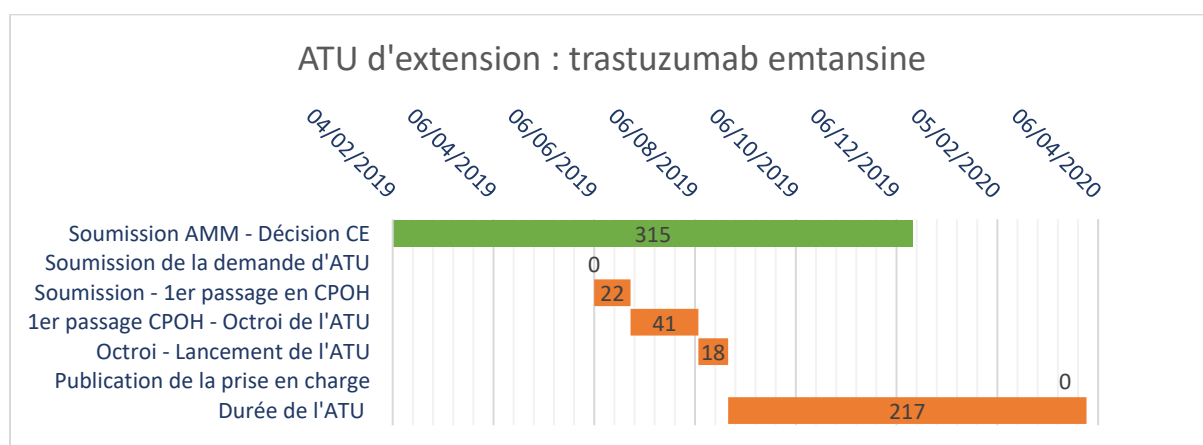
Première ATU d'extension « TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - décision CE | 11/10/2018 | 327 | 03/09/2019 |
| 1er passage en CPOH | 15/03/2019 | 0 | 15/03/2019 |
| 1er passage en CPOH - Octoi ATU | 15/03/2019 | 21 | 05/04/2019 |
| Octroi - Lancement ATU | 05/04/2019 | 31 | 06/05/2019 |
| Publication de la prise en charge | 17/03/2020 | 0 | 17/03/2020 |
| Durée de l'ATU | 06/05/2019 | 319 | 20/03/2020 |



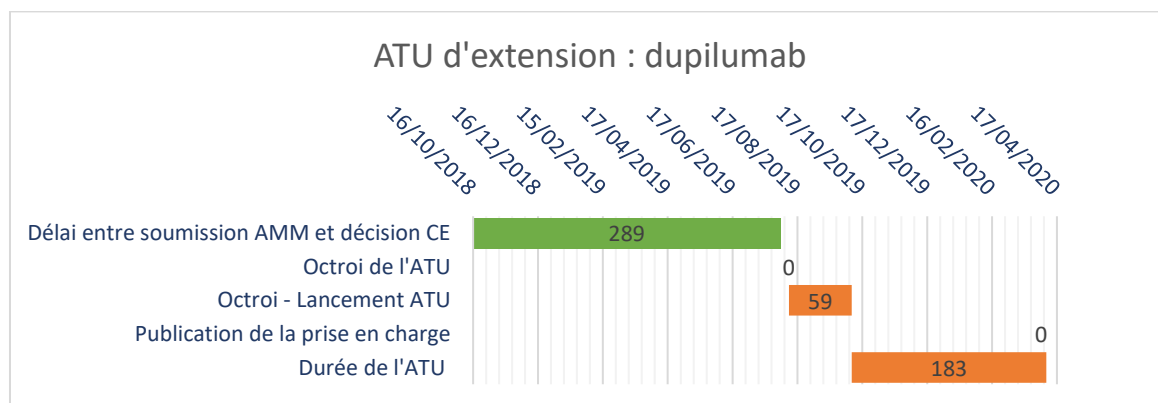
ATU « KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|------------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 04/02/2019 | 315 | 16/12/2019 |
| Soumission de la demande d'ATU | 06/06/2019 | 0 | 06/06/2019 |
| Soumission - 1er passage en CPOH | 06/06/2019 | 22 | 28/06/2019 |
| 1er passage CPOH - Octroi de l'ATU | 28/06/2019 | 41 | 08/08/2019 |
| Octroi - Lancement de l'ATU | 08/08/2019 | 18 | 26/08/2019 |
| Publication de la prise en charge | 17/03/2020 | 0 | 17/03/2020 |
| Durée de l'ATU | 26/08/2019 | 217 | 30/03/2020 |



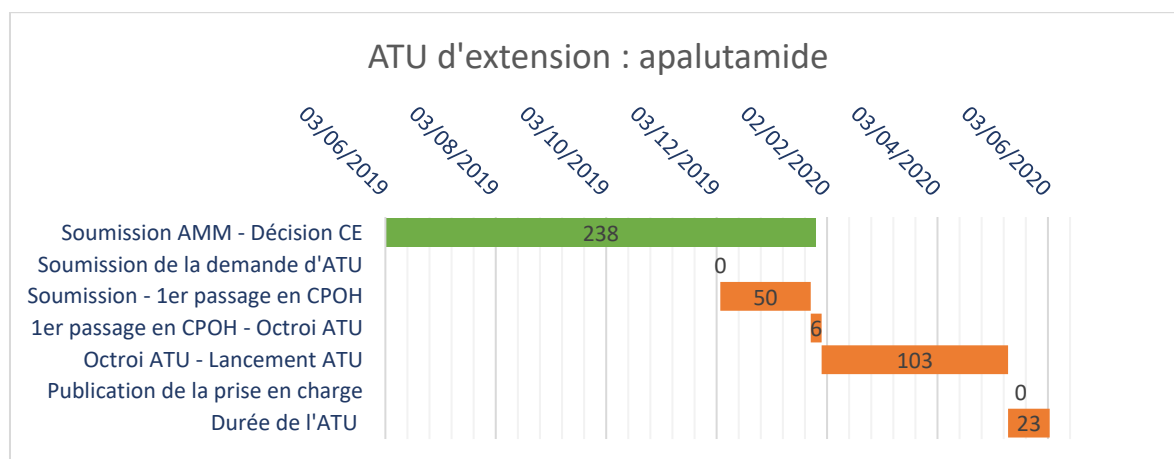
Première ATU d'extension « DUPIXENT 200/300 mg, solution injectable en seringue préremplie »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|---|---------------|-------|-------------|
| Délai entre soumission AMM et décision CE | 16/10/2018 | 289 | 01/08/2019 |
| Octroi de l'ATU | 09/08/2019 | 0 | 09/08/2019 |
| Octroi - Lancement ATU | 09/08/2019 | 59 | 07/10/2019 |
| Publication de la prise en charge | 02/04/2020 | 0 | 02/04/2020 |
| Durée de l'ATU | 07/10/2019 | 183 | 07/04/2020 |



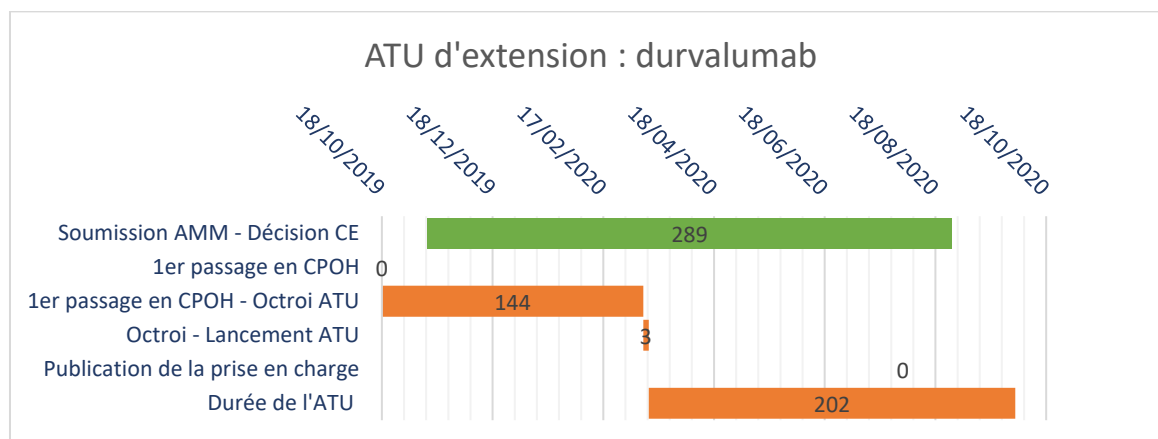
ATU d'extension « ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 03/06/2019 | 238 | 27/01/2020 |
| Soumission de la demande d'ATU | 05/12/2019 | 0 | 05/12/2019 |
| Soumission - 1er passage en CPOH | 05/12/2019 | 50 | 24/01/2020 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 24/01/2020 | 6 | 30/01/2020 |
| Octroi ATU - Lancement ATU | 30/01/2020 | 103 | 12/05/2020 |
| Publication de la prise en charge | 19/05/2020 | 0 | 19/05/2020 |
| Durée de l'ATU | 12/05/2020 | 23 | 04/06/2020 |



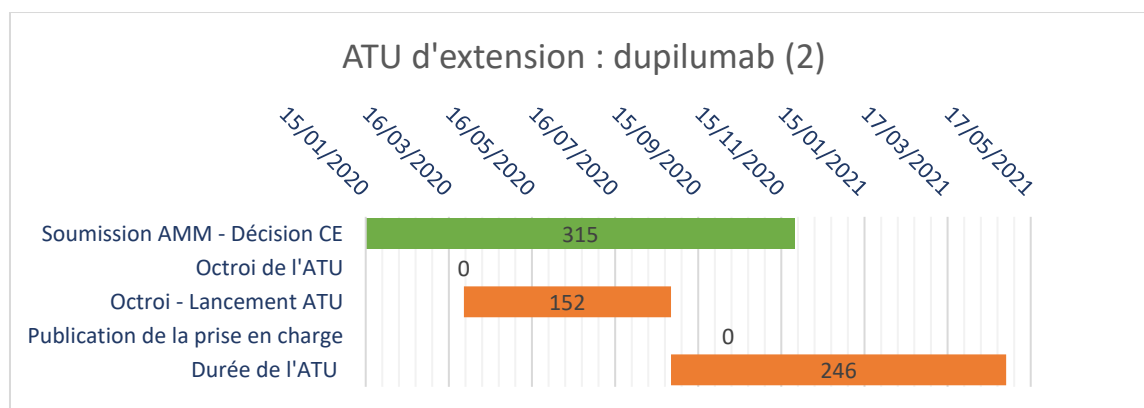
ATU d'extension « IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 12/11/2019 | 289 | 27/08/2020 |
| 1er passage en CPOH | 18/10/2019 | 0 | 18/10/2019 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 18/10/2019 | 144 | 10/03/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 10/03/2020 | 3 | 13/03/2020 |
| Publication de la prise en charge | 31/07/2020 | 0 | 31/07/2020 |
| Durée de l'ATU | 13/03/2020 | 202 | 01/10/2020 |



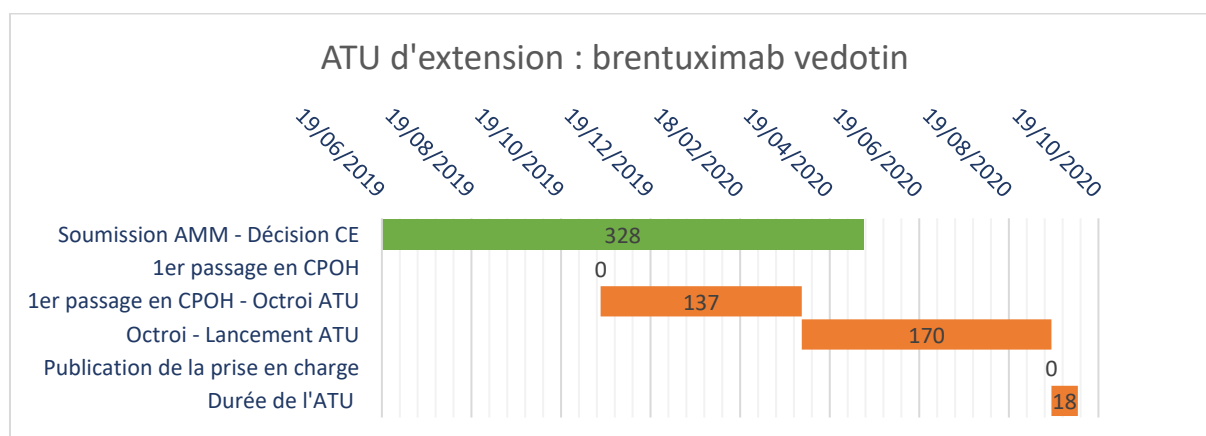
Deuxième ATU « DUPIXENT 200/300 mg, solution injectable en seringue préremplie »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 15/01/2020 | 315 | 25/11/2020 |
| Octroi de l'ATU | 27/03/2020 | 0 | 27/03/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 27/03/2020 | 152 | 26/08/2020 |
| Publication de la prise en charge | 07/10/2020 | 0 | 07/10/2020 |
| Durée de l'ATU | 26/08/2020 | 246 | 29/04/2021 |



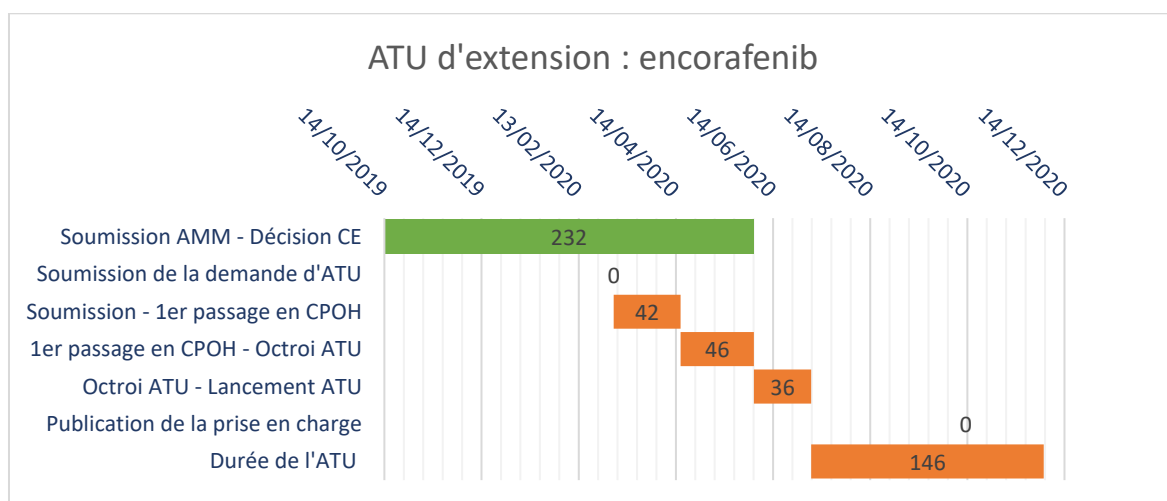
ATU d'extension « ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 19/06/2019 | 328 | 12/05/2020 |
| 1er passage en CPOH | 15/11/2019 | 0 | 15/11/2019 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 15/11/2019 | 137 | 31/03/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 31/03/2020 | 170 | 17/09/2020 |
| Publication de la prise en charge | 17/09/2020 | 0 | 17/09/2020 |
| Durée de l'ATU | 17/09/2020 | 18 | 05/10/2020 |



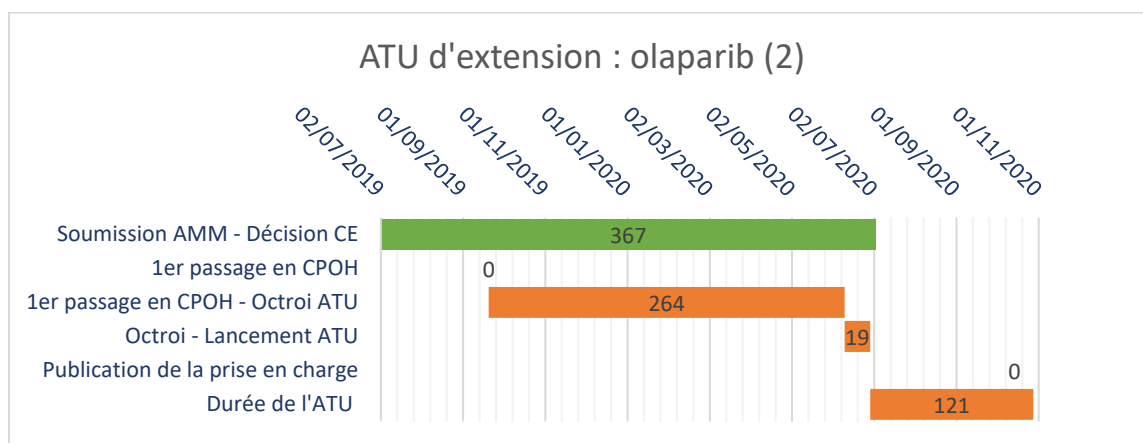
ATU d'extension « BRAFTOVI 75 mg, gélule »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 14/10/2019 | 232 | 02/06/2020 |
| Soumission de la demande d'ATU | 06/03/2020 | 0 | 06/03/2020 |
| Soumission - 1er passage en CPOH | 06/03/2020 | 42 | 17/04/2020 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 17/04/2020 | 46 | 02/06/2020 |
| Octroi ATU - Lancement ATU | 02/06/2020 | 36 | 08/07/2020 |
| Publication de la prise en charge | 13/10/2020 | 0 | 13/10/2020 |
| Durée de l'ATU | 08/07/2020 | 146 | 01/12/2020 |



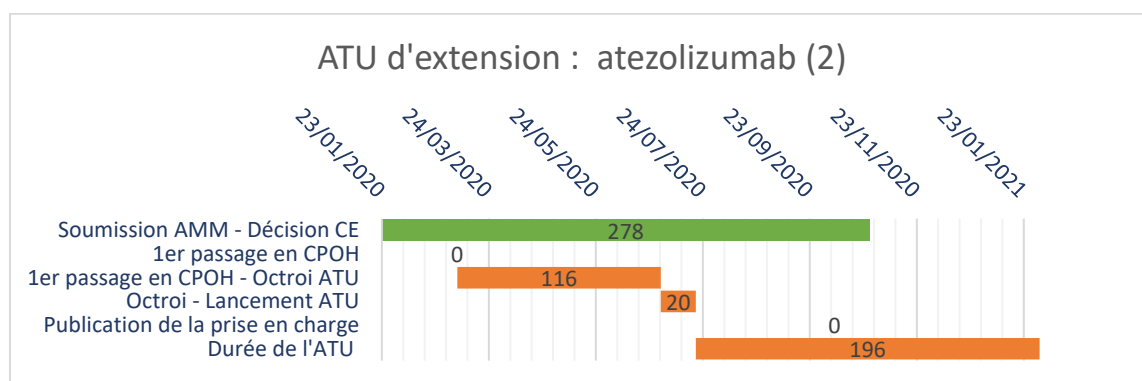
Deuxième ATU d'extension « LYNPARZA 100 / 150 mg, comprimé pelliculé »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 02/07/2019 | 367 | 03/07/2020 |
| 1er passage en CPOH | 20/09/2019 | 0 | 20/09/2019 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 20/09/2019 | 264 | 10/06/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 10/06/2020 | 19 | 29/06/2020 |
| Publication de la prise en charge | 14/10/2020 | 0 | 14/10/2020 |
| Durée de l'ATU | 29/06/2020 | 121 | 28/10/2020 |



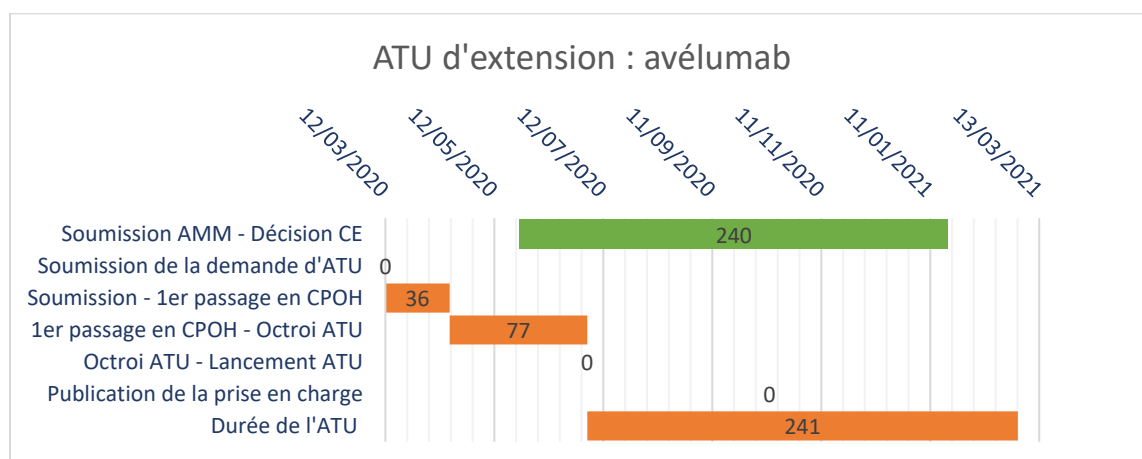
Deuxième ATU d'extension « TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 23/01/2020 | 278 | 27/10/2020 |
| 1er passage en CPOH | 06/03/2020 | 0 | 06/03/2020 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 06/03/2020 | 116 | 30/06/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 30/06/2020 | 20 | 20/07/2020 |
| Publication de la prise en charge | 07/10/2020 | 0 | 07/10/2020 |
| Durée de l'ATU | 20/07/2020 | 196 | 01/02/2021 |



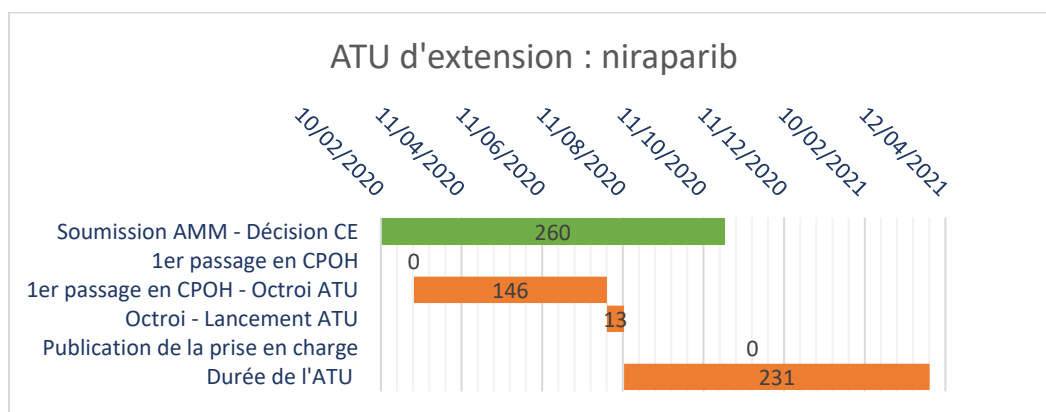
ATU d'extension « BAVENCIO 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 26/05/2020 | 240 | 21/01/2021 |
| Soumission de la demande d'ATU | 12/03/2020 | 0 | 12/03/2020 |
| Soumission - 1er passage en CPOH | 12/03/2020 | 36 | 17/04/2020 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 17/04/2020 | 77 | 03/07/2020 |
| Octroi ATU - Lancement ATU | 03/07/2020 | 0 | 03/07/2020 |
| Publication de la prise en charge | 13/10/2020 | 0 | 13/10/2020 |
| Durée de l'ATU | 03/07/2020 | 241 | 01/03/2021 |



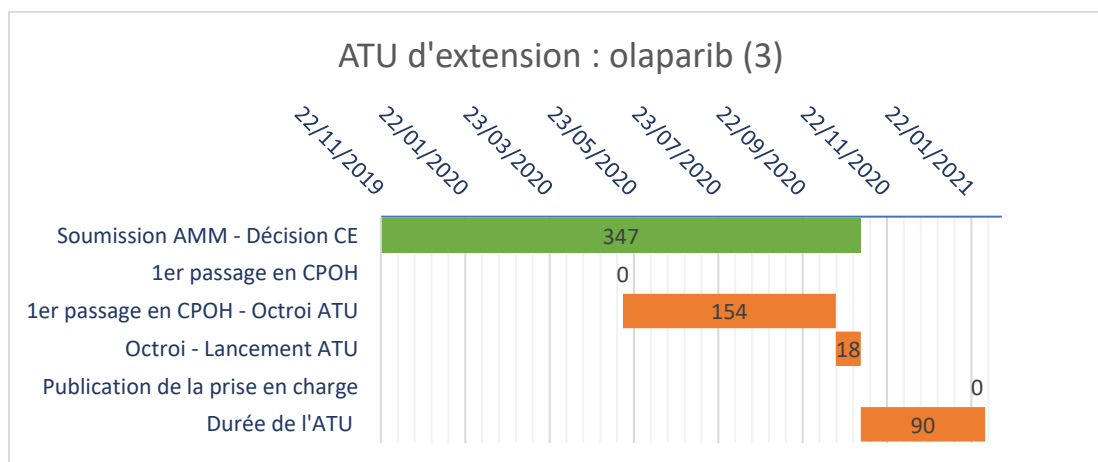
ATU d'extension « ZEJULA 100 mg, gélules »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 10/02/2020 | 260 | 27/10/2020 |
| 1er passage en CPOH | 06/03/2020 | 0 | 06/03/2020 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 06/03/2020 | 146 | 30/07/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 30/07/2020 | 13 | 12/08/2020 |
| Publication de la prise en charge | 17/11/2020 | 0 | 17/11/2020 |
| Durée de l'ATU | 12/08/2020 | 231 | 31/03/2021 |



Troisième ATU d'extension « LYNPARZA 100/150 mg, comprimé pelliculé »

| Délai | date de début | durée | date de fin |
|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| Soumission AMM - Décision CE | 22/11/2019 | 347 | 03/11/2020 |
| 1er passage en CPOH | 15/05/2020 | 0 | 15/05/2020 |
| 1er passage en CPOH - Octroi ATU | 15/05/2020 | 154 | 16/10/2020 |
| Octroi - Lancement ATU | 16/10/2020 | 18 | 03/11/2020 |
| Publication de la prise en charge | 26/01/2021 | 0 | 26/01/2021 |
| Durée de l'ATU | 03/11/2020 | 90 | 01/02/2021 |



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Charlotte LODEWYCKX

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21101026**

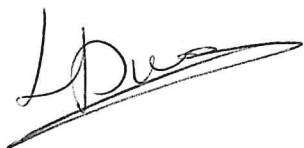
N° Thèse : **54**

Nom et Prénom : **Lodewyckx Charlotte**

Sujet : **Autorisation temporaire d'utilisation d'extension en France : historique et mise en place d'un point de vue industriel**

Tours, le : **3 mai 2022**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



Charlotte LODEWYCKX

N°54

TITRE DE LA THÈSE

Autorisation temporaire d'utilisation d'extension en France : historique et mise en place d'un point de vue industriel

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le développement d'un médicament de la recherche fondamentale à la commercialisation est un processus long qui dure en moyenne 12 ans. La première utilisation du médicament chez l'Homme est réalisée au cours des essais cliniques qui ont pour objectif de collecter des données d'efficacité et de tolérance. Un médicament doit ensuite obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur la base d'une évaluation d'un rapport bénéfice/risque positif par les Autorités compétentes. Enfin, il est soumis à une évaluation médico-économique afin d'établir sa situation vis-à-vis du remboursement et son prix avant d'être mis à disposition des patients.

Le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) a été mis en place en 1994 afin de répondre aux enjeux d'accès aux médicaments innovants pour les patients porteurs du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) notamment. Ce dispositif exceptionnel, dérogatoire et temporaire permet une mise à disposition précoce des médicaments innovants avant leur première AMM.

Ce dispositif a connu très peu d'évolutions jusqu'en 2018 avec la création des ATU de cohorte dites d'extension d'indication. En effet, cette règle n'était plus adaptée aux récentes innovations thérapeutiques comme les produits d'immunothérapie dont l'accès au marché est réalisé par phases successives, indication par indication.

L'objectif de cette thèse est d'expliquer le contexte de création et de mise en place de ces ATU de cohorte d'extension et d'en évaluer les bénéfices observés et limites à travers notamment, l'analyse des étapes clés des ATU évaluées par l'ANSM entre le 1er mars 2019 et le 1er mars 2021.

ATU, ATU D'EXTENSION, MÉDICAMENTS INNOVANTS, BESOIN MÉDICAL, ACCES PRECOCE

JURY

PRÉSIDENT : Pr Véronique MAUPOIL - Pharmacien et Directrice de la faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES - Pharmacien et Maître de conférence à la faculté de Pharmacie de Tours

Mme Jeannette LE MESTRE - Pharmacien industriel chez Janssen - Issy les Moulineaux

Mme Marie BANCHEREAU - Pharmacien industriel chez Janssen - Issy les Moulineaux

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 25 juin 2021 à TOURS