

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020-2021

N° 44

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

NGUYEN Kim-Uyen Céline

Née le 18 décembre 1993 à Mont-de-Marsan (40).

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 JUIN 2021

**Réglementations européennes et françaises pour favoriser l'accès aux
innovations médicamenteuses : évolution du dispositif d'Autorisation
Temporaire d'Utilisation**

JURY

Présidente :

Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de conférences Affaires Réglementaires
et Management de la qualité, Faculté de Pharmacie Philippe Maupas – Tours

Membres :

Mme Margot DELPLANQUE : Directrice de thèse industrielle, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien Affaires Réglementaires – Paris.

Mme Sara GHANBARY : Docteur en Pharmacie, Pharmacien Affaires Réglementaires,
Galderma – Paris.

Mme Marion LEROY : Docteur en Pharmacie, Pharmacien en officine, Pharmacie Leroy
Pascal – Thiron-Gardais.

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-PLY	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
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
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

VANIER	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 : 11/06/2021

L'étudiant

Mlle Kim-Uyen Céline NGUYEN

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

À mes directrices de thèse,

À Madame Douziech-Eyrolles Laurence, pour l'honneur que vous me faites de diriger et présider cette thèse, pour votre disponibilité et réactivité dans ce projet d'écriture, pour vos conseils tout au long de mes années d'étude de Pharmacie, notamment lorsque j'en avais le plus besoin.

À Margot, pour me faire l'honneur d'être ma directrice de thèse et d'avoir accepté de m'accompagner dans cette étape importante qui clôt un chapitre de ma vie, pour ton investissement, ton expertise réglementaire et pour avoir su me transmettre ta passion pour ce métier, pour m'avoir guidée et réconfortée, pour tes précieux conseils et ton soutien sans faille pendant mon apprentissage au sein d'AstraZeneca et encore aujourd'hui, enfin, simplement, pour ta confiance et ta bienveillance.

À ma famille,

À mes parents, pour toujours avoir cru en moi, pour m'avoir encouragée, réconfortée et accompagnée pendant toutes ces années d'étude intenses, pour votre confiance et votre soutien inconditionnels dans la vie, pour être tout simplement là pour moi.

À Kim-Anh & Patrick, pour tous les moments que l'on passe ensemble, que ce soit à jouer, à voyager, à siester ou à faire des bêtises, pour le réconfort d'être simplement avec vous sans besoin de mot, pour votre présence auprès de moi.

À Minh Chau, pour être une source d'inspiration pour moi, tant par ta bienveillance que ta force de caractère, pour ton soutien, ton investissement et tes précieux conseils dès lors que j'en ressens le besoin, pour ton don de soi en ce qui concerne la famille, pour m'insuffler ce sens de la famille.

À ma famille, mes oncles & tantes, cousins & cousines adoré.e.s, pour croire en moi en toute circonstance, pour m'encourager et me soutenir dans tous mes projets, pour nos moments en famille endiablés, pour nos aventures partagées et futures en voyage, pour votre joie de vivre et votre bienveillance, pour ce lien sacré qui semble immuable dans le temps.

À ma belle-famille,

Aux beaux grands-parents, pour nos bons déjeuners du dimanche, pour toujours avoir une petite pensée pour moi, pour vos doux sourires et votre bienveillance.

À Juju, pour ta bonne humeur éclatante et communicative.

À Patrick, pour m'avoir motivée et encouragée sans relâche pour la thèse, pour avoir relu et m'avoir conseillée dans l'écriture de ce manuscrit, pour vos précieux conseils et votre bienveillance.

À mes amies Tasses des bois,

À Lou, pour toute nos aventures partagées ensemble, nos peines, frustrations et joies des études de pharma, pour nos moments inoubliables partagés en coloc, ce paquet de céréales gisant sur le sol pendant un week-end entier, ces heures passées à regarder des films et séries entiers dans le noir, ces soirées et nuits blanches à réviser comme des trolls nos cours (« H-8, on est laaaaaarge !!! »), pour tes passions geeks, pour ta simplicité, ton soutien et ta présence lorsque j'en ai besoin, pour ton amitié, tout simplement.

À Nono, pour avoir été ma première copine pharma, pour avoir été ma binôme dans tous les projets pharma, pour nos fous rires et rush lors des TPs, pour me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse et d'avoir relu avec attention mon manuscrit, pour être toujours de bon conseil, pour ta simplicité et ton amitié.

À Margaux, pour avoir bien voulu être ma copine en PACES après des semaines passées à te coller, pour ta timidité si attachante, pour ta simplicité et ta gentillesse.

À Zizi, pour notre complicité immédiate, pour ta bonne humeur et ton enthousiasme constants, pour nos mois passés à dormir dans un lit une place dans ma chambre de 9 m², pour ce souvenir inoubliable de toi mangeant de la sauce Sriracha-Maggi dans notre lit, pour notre voyage mythique à vélo, pour notre belle amitié qui dure dans le temps en toute simplicité.

À mes amies d'AZ My Girl Band,

À Clémentine, pour avoir été une super binôme d'AZ, pour les galères et les bons moments partagés ensemble pendant cette année intense d'alternance à AstraZeneca.

À Audrey, Johanna, Isabelle, Afef & Linda, pour votre accueil chaleureux et votre bienveillance pendant mon année d'apprentissage à AstraZeneca, pour vos encouragements et bonne humeur à toute épreuve, pour les discussions et fous rires pendant les pauses et autres, pour avoir fait de cette expérience une belle aventure et un bon souvenir.

À mes ami.e.s de Master,

À Sara, pour avoir accepté sans hésiter de faire partie des membres de mon jury, pour ces soirées strasbourgeoises de folie, pour ta bonne humeur et ton enthousiasme permanents, pour être un petit rayon de soleil à chaque fois que l'on se voit.

À Djordje, Imane, Céline, Marin & Cédric, pour m'avoir fait adorer les semaines de cours à Strasbourg, pour tous les moments passés ensemble à boire des coups, pour votre amitié.

À mes ami.e.s SAF & SAM,

À Olivia, pour ce soutien mutuel pour nos projets respectifs de thèse et de mémoire, pour nos mémos longs à n'en plus finir, pour ces quelques mois géniaux de coloc et nos soirées passées à regarder Mariés au premier regard, pour ton grand cœur et ta douceur, pour toutes ces années d'amitié qui ne que sont que le début d'une longue et grande amitié, et parce que tu es my wife.

À SAF & SAM, pour tout ce que vous êtes et pour votre présence à mes côtés.

À Luc,

À mon amour, toi qui me connais parfois presque mieux que moi-même, pour être d'un soutien et d'un réconfort inégalable dans ma vie, pour toujours me faire passer avant tes propres envies, pour tous les pious et pouics que tu me fais, pour toute la sérénité que tu m'apportes, pour ta tendresse et ton amour, et parce qu'auprès de toi je me sens épanouie et heureuse.

Un grand merci

Liste des figures & des tableaux

FIGURES

FIGURE 1 : GENESE D'UN MEDICAMENT – DE L'IDEE AU PRODUIT (22).....	7
FIGURE 2 : INTERET DE LA PROTECTION DES DONNEES PAR RAPPORT A LA PROTECTION CONFEREE AUX BREVETS ET AUX CCP (25).....	10
FIGURE 3 : TRIANGLE DU DOSSIER TECHNIQUE COMMUN (CTD).....	12
FIGURE 4 : ETATS MEMBRES DE L'UNION EUROPEENNE & DE L'ESPACE ECONOMIQUE EUROPEEN.....	15
FIGURE 5 : CALENDRIER DES ETAPES REGLEMENTAIRES D'UNE DEMANDE D'AMM PAR LA PROCEDURE CENTRALISEE.....	24
FIGURE 6 : PHARMACOVIGILANCE - DECLARATION & SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES D'UN MEDICAMENT (56).....	31
FIGURE 7 : MEDIANES DES DELAIS D'ACCES AUX MARCHES EUROPEENS DES MEDICAMENTS.....	40
FIGURE 8 : DELAI MOYEN, MINIMUM ET MAXIMUM D'ACCES AUX MARCHES EUROPEENS DES MEDICAMENTS	41
FIGURE 9 : NOMBRE DE MEDICAMENTS DISPONIBLES SUR LES MARCHES EUROPEENS (74).....	41
FIGURE 10 : TAUX DE DISPONIBILITE DES MEDICAMENTS SUR LES MARCHES EUROPEENS (74).....	42
FIGURE 11 : COMPARAISON INTERNATIONALE DU FINANCEMENT DES DEPENSES DE SANTE EN 2017 (75).....	43
FIGURE 12 : STRUCTURE DE LA DEPENSE COURANTE EN 2018 (75)	43
FIGURE 13 : L'ONDAM VOTE ET L'ONDAM REALISE DEPUIS 1997 (EN % D'EVOLUTION) (79)	44
FIGURE 14 : SMR & TAUX DE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS (83).....	46
FIGURE 15 : ASMR & PROGRES THERAPEUTIQUE (83).....	47
FIGURE 16 : LISTES DES MEDICAMENTS REMBOURSABLES & REGULATION DES PRIX	48
FIGURE 17 : ACCES AU MARCHÉ DES MEDICAMENTS EN FRANCE - DE L'AMM A LA DECISION DE REMBOURSEMENT ET DE PRIX (83).....	49
FIGURE 18 : ÉVOLUTION DU PRIX DU MEDICAMENT AVEC LES GENERIQUES (89).....	51
FIGURE 19 : CADRE LEGISLATIF & REGLEMENTAIRE DE L'ATU	62
FIGURE 20 : ÉVOLUTION LEGISLATIVE RELATIVE AUX ATU EN FRANCE.....	65
FIGURE 21 : FIXATION DU MONTANT DE L'ATU	75
FIGURE 22 : CIRCUIT D'APPROBATION A LA PRISE EN CHARGE PRECOCE DES ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION (115)	78
FIGURE 23 : PASSAGE DE L'ATU AU POST-ATU	80
FIGURE 24 : CIRCUIT D'APPROBATION DE LA PRISE EN CHARGE PRECOCE TEMPORAIRE AU TITRE DE L'ACCES DIRECT AU POST-ATU (115).....	83
FIGURE 25 : MODALITES DE FINANCEMENT DES SPECIALITES BENEFICIANT DU DISPOSITIF ATU ET POST-ATU (102)	85
FIGURE 26 : NOMBRE D'ATUC OCTROYEES PAR L'ANSM ENTRE 2000 ET 2017 (2)	91
FIGURE 27 : DEPENSES EN SANTE RELATIVES AUX ATU	93
FIGURE 28 : LES GRANDES REFORMES DE L'ARTICLE 65 DE LA LFSS 2019.....	94
FIGURE 29 : DEVELOPPEMENT CLINIQUE & EVENEMENTS REGLEMENTAIRES DE LYNPARZA.....	99
FIGURE 30 : APPAREIL GENITAL DE LA FEMME.....	100
FIGURE 31 : SCHEMA D'UNE COUPE TRANSVERSALE D'OVAIRE	101
FIGURE 32 : CANCER DE L'OVAIRE - TAUX D'INCIDENCE & DE MORTALITE SELON LA CLASSE D'AGE EN FRANCE EN 2018 (149).....	102
FIGURE 33 : CANCER DE L'OVAIRE - TAUX D'INCIDENCE & DE MORTALITE EN FRANCE SELON L'ANNEE (149).....	103

FIGURE 34 : CANCER DE L'OVAIRE - TAUX D'INCIDENCE DES TUMEURS EPITHELIALES SELON LA CLASSE D'AGE EN FRANCE EN 2018 (149)	105
FIGURE 35 : MODE DE DISSEMINATION DU CANCER DE L'OVAIRE (146).....	108
FIGURE 36 : ALGORITHME 1 - CANCERS DE L'OVAIRE OU DE LA TROMPE AU STADE PRECOCE (FIGO I A IIA) (161)	117
FIGURE 37 : ALGORITHME 2 - CANCERS OVARIENS, TUBAIRES OU PERITONEAUX AU STADE AVANCE (FIGO III) (161) ..	118
FIGURE 38 : ALGORITHME 3 - CANCERS OVARIENS, TUBAIRES OU PERITONEAUX PRIMITIFS AU STADE AVANCE (FIGO IV) (161).....	119
FIGURE 39 : CANCER DE L'OVAIRE AVANCE, UNE MALADIE A RECHUTES MULTIPLES	120
FIGURE 40 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE EN TRAITEMENT INITIAL AVEC LE BEVACIZUMAB (169)	122
FIGURE 41 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE LORS DE LA 1ERE RECHUTE TARDIVE (173)	124
FIGURE 42 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE LORS DE LA 2EME RECHUTE TARDIVE (173).....	125
FIGURE 43 : MECANISME D'ACTION DES INHIBITEURS DE PARP	132
FIGURE 44 : SCHEMA DE L'ETUDE SOLO-2.....	137
FIGURE 45: ANALYSE STATISTIQUE HIERARCHIQUE DE LA PFS - ÉTUDE SOLO-2.....	141
FIGURE 46 : FLUX DES PATIENTES INCLUSES DANS L'ETUDE SOLO-2 (189).....	144
FIGURE 47 : COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA PFS CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE L'OVAIRE GBRCA 1/2M RECIDIVANT ET SENSIBLE AU PLATINE (MATURITE 63 % - EVALUATION DE L'INVESTIGATEUR – ÉTUDE SOLO-2 (194).....	145
FIGURE 48 : COURBES DE KAPLAN MEIER DE L'OS CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE L'OVAIRE BRCA 1/2M RECIDIVANT ET SENSIBLE AU PLATINE (MATURITE 61 %) – ÉTUDE SOLO-2 (197).....	147
FIGURE 49 : RESUME DE L'ENSEMBLE DES CRITERES DE RESULTATS PRIMAIRE ET SECONDAIRES DE L'ETUDE SOLO-2...	148
FIGURE 50 : SCHEMA DE L'ETUDE SOLO-1.....	152
FIGURE 51 : ANALYSE STATISTIQUE HIERARCHIQUE - ÉTUDE SOLO-1	156
FIGURE 52 : FLUX DES PATIENTES INCLUSES DANS L'ETUDE SOLO-1 (198).....	158
FIGURE 53 : COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA PFS (MATURITE 50 % - EVALUATION DE L'INVESTIGATEUR – ÉTUDE SOLO-1 (184)	159
FIGURE 54 : COURBES DE KAPLAN MEIER DE L'OS (MATURITE 21 %) – ÉTUDE SOLO-1 (198)	160
FIGURE 55 : RESUME DE L'ENSEMBLE DES CRITERES DE RESULTATS PRIMAIRE ET SECONDAIRES DE L'ETUDE SOLO-1...	161
FIGURE 56 : PROCESS D'EVALUATION DE LA DEMANDE D'ATU DE COHORTE PAR L'ANSM.....	163
FIGURE 57 : NOUVEAU MECANISME D'ACCES PRECOCE - ARTICLE 78 DE LA LFSS 2021.....	169
FIGURE 58 : NOUVEAU MECANISME D'ACCES COMPASSIONNEL - ARTICLE 78 DE LA LFSS 2021	170

TABLEAUX

TABLEAU I : BILAN DES ATU NOMINATIVES DE 2014 A 2018 (56).....	91
TABLEAU II : BILAN DES ATU DE COHORTE DE 2014 A 2018 (56).....	92
TABLEAU III : LYNPARZA & SES PRESENTATIONS ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES AYANT OBTENUES UNE AMM	98
TABLEAU IV : CANCER DE L'OVAIRE - INCIDENCE & MORTALITE EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2018 (149).....	102
TABLEAU V : CANCER DE L'OVAIRE - NOMBRE DE CAS & DECES EN FRANCE SELON L'ANNEE (149)	103
TABLEAU VI : CANCER DE L'OVAIRE - TAUX D'INCIDENCE & DE MORTALITE EN FRANCE SELON L'ANNEE (149)	103
TABLEAU VII : CANCER DE L'OVAIRE - DISTRIBUTION DES TYPES HISTOLOGIQUES PAR GROUPE D'AGE (%), PERIODE 2010-2015 (149)	106
TABLEAU VIII : CANCER DE L'OVAIRE & LES STADES FIGO (156).....	109
TABLEAU IX : SCORE DE FAGOTTI	118
TABLEAU X : CATEGORIES DE MAKAR.....	118
TABLEAU XI : METHODOLOGIE DES RECOMMANDATIONS DE SAINT-PAUL DE VENCE, PAR NIVEAU ET GRADE.....	123
TABLEAU XII : EFFECTIFS DES POPULATIONS D'ANALYSE - ÉTUDE SOLO-2	141
TABLEAU XIII : EFFECTIFS DES POPULATIONS D'ANALYSE - ÉTUDE SOLO-1.....	155

Glossaire

A

ADN · Acide Désoxyribonucléique
ADPIC · Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce
AFP · Alpha-Fœto-Protéine
AFSSAPS · Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé
AMM · Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM · Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS · Agences Régionales de Santé
ASMR · Amélioration du Service Médical Rendu
ATMP · Advanced Therapy Medicinal Products
ATU · Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc · ATU de cohorte
ATUn · ATU nominative

B

BER · Base Excision Repair
BICR · Blinded Independent Central Review
BPC · Bonnes Pratiques Cliniques
BPF · Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL · Bonnes Pratiques de Laboratoire
BRCA · BReast CANcer

C

CAT · The Committee for Advanced Therapies
CCP · Certificat Complémentaire de Protection
CE · Commission Européenne
CEESP · Commission d'Évaluation Économique et de la Santé Publique
CEPS · Comité Économique des Produits de Santé
CHIP · Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
CHMP · The Committee for Medicinal Products for Human Use
CIP · Code Identifiant de Présentation
CMS · Concerned Member States
CNAM · Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNGOF · Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
COMP · Committee for Orphan Medicinal Products
CPMP · Comité des Spécialités Pharmaceutiques
CPOH · Comité scientifique Permanent d'Oncologie Hématologie
CRPV · Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CT · Commission de la Transparence
CTD · Common Technical Document
CVMP · Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

D

DGOS · Direction Générale de l'Offre de Soins
DMI · Demande de Modification de l'Information
DSS · Direction de la Sécurité Sociale

E

ECG · Électrocardiogramme
ECOG · Eastern Cooperative Oncology Group
EEE · Espace Économique Européen
EFPIA · European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EI · Effets Indésirables
EIG · Effets Indésirables Graves
EMA · European Medicines Agency
EPAR · European Public Assessment Report

F

FACT-O · Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian
FFIP · Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
FIGO · Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
FRANCOGYN · Groupe Français de Recherche en Chirurgie Oncologique et Gynécologique

G

GHS · Groupe Homogène de Séjours
GSK · GlaxoSmithKline
GTOH · Groupe de Travail Oncologie Hématologie

H

HAS · Haute Autorité de Santé
HCG · Gonadotrophine Chorionique Humaine
HMPC · Committee on Herbal Medicinal Products
HR · Homologous Recombination, Hazard Ratio
HRD · Homologous Recombination Deficiency
HRR · Homologous Recombination Repair
HTA · Health Technology Assessment bodies

I

IC · Intervalle de Confiance
INCa · Institut National du Cancer
IQR · Interquartile Range
IRM · Imagerie par Résonance Magnétique
ITF · Innovative Task Force
ITT · Intention de Traiter

J

JORF · Journal Officiel de la République Française

L

LEEM · Les Entreprises du Médicament
LFSS · Loi de Financement de la Sécurité Sociale

M

MAPPs · Medicines Adaptive Pathways to Patients
MERRI · Missions d'Enregistrement, de Recherche, de
Référence et d'Innovation
MMMR · Modèle Mixte de Mesures Répétées
MMR · MisMatch Repair, Mismatch Repair
MTI · Médicaments de Thérapie Innovante

N

NER · Nucleotid Excision Repair
NHEJ · Non-Homologous End-Joining
NIT · Note d'Intérêt Thérapeutique

O

OMS · Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM · Objectif National de Dépenses d'Assurance
Maladie
OS · Overall Survival

P

PARP · Poly(ADP-Ribose) Polymérase
PBRER · Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PC · Procédure Centralisée
PD-1 · Programmed cell Death protein 1
PDCO · Paediatric Committee
PFHT · Prix Fabricant Hors Taxes
PFS · Progression-Free Survival
PGR · Plan de Gestion des Risques
PIB · Produit Intérieur Brut
PIP · Plan d'Investigation Pédiatrique
PLFSS · Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PRAC · The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRIME · PRIority MEDicines
PSUR · Periodic Safety Update Report
PUI · Pharmacie à Usage Intérieur
PUT · Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil
d'informations
PV · Pharmacovigilance

Q

QRD · Quality Review of Documents

R

RC · Réponse Complète
RCP · Résumé des Caractéristiques du Produit, Réunion de
Concertation Pluridisciplinaire
RECIST · Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RMS · Reference Member State

RP · Réponse Partielle
RTU · Recommandation Temporaire d'Utilisation

S

SFOG · Société Française d'Oncologie Gynécologique
SG · Survie Globale
SIDA · Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMR · Service Médical Rendu
SSP · Survie Sans Progression

T

TDM · Tomodensitométrie
TDT · Time to Discontinuation of Treatment
TFR · Tarif Forfaitaire de Responsabilité
TFST · Time to First Subsequent Therapy

TOI · Trial Outcome Index
TSM · Taux d'incidence Standardisé Monde
TSST · Time to Second Subsequent Therapy

U

UCD · Unités Communes de Dispensation, Unité Commune
de Dispensation
UE · Union Européenne
UNCAM · Union Nationale des Caisses d'Assurance
Maladie

V

VEGF · Vascular Endothelial Growth Factor
Visa PM · Visa publicitaire pour les médicaments à
destination des Professionnels de santé

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	V
LISTE DES FIGURES & DES TABLEAUX	VIII
GLOSSAIRE	XI
SOMMAIRE	XIV
INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : L'ACCES A L'INNOVATION MEDICAMENTEUSE EN EUROPE	3
I. QU'EST-CE QU'UNE INNOVATION MEDICAMENTEUSE ?	3
1) INNOVATION MEDICAMENTEUSE : QUELQUES DEFINITIONS	3
2) PROPRIETE INTELLECTUELLE : BREVET & CCP	5
a) Propriété intellectuelle	5
b) Brevet	5
c) Certificat Complémentaire de Protection (CCP)	7
3) PROTECTION DES DONNEES	8
II. ASPECTS REGLEMENTAIRES DE L'ACCES AU MARCHÉ EUROPEEN DE L'INNOVATION MEDICAMENTEUSE	11
1) POUR COMPRENDRE, QUELQUES GENERALITES	11
a) Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) & dossier d'AMM	11
b) Différentes procédures d'enregistrement	12
i. Procédure nationale	13
ii. Procédures européennes	13
2) ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT INNOVANT	15
a) Cas général : procédure centralisée	15
i. Étapes de la procédure centralisée	16
ii. Instances & Acteurs dans la procédure centralisée	25
iii. La Pharmacovigilance	29
iv. Deux statuts à part	31
b) Cas particuliers : procédures EMA	34
i. Procédures EMA favorisant le développement	34
ii. Procédures EMA d'accès précoce	37
iii. Programme d'usage compassionnel - <i>compassionate use program</i>	39
3) DELAI D'ACCES & DISPONIBILITE DES MEDICAMENTS	39

a)	Délai d'accès des médicaments	39
b)	Disponibilité des médicaments	41
4)	L'ACCES AU MARCHÉ FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS INNOVANTS	42
a)	La France, tout un contexte	42
i.	Deux types de marché en France	42
ii.	Un contexte budgétaire contraint en France	43
b)	Circuit général d'obtention du remboursement & du prix	45
i.	Taux de remboursement du médicament	45
ii.	Prix du médicament	48
c)	Cas particuliers	52
i.	Procédures d'évaluation anticipée de la HAS	52
ii.	Prises en charge dérogatoires – avis & recommandations de la CT	54
d)	Instances & Acteurs dans l'accès au marché	57
i.	HAS - Haute Autorité de Santé	57
ii.	UNCAM - Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie	59
iii.	CEPS - Comité Économique des Produits de Santé	59

PARTIE 2 : L'ATU, UN ACCES PRECOCE AUX INNOVATIONS MEDICAMENTEUSES EN FRANCE

61

I.	CADRE LEGISLATIF & REGLEMENTAIRE DE L'ATU	61
II.	CONDITIONS REQUISES POUR PRETENDRE A UNE ATU	62
III.	LES DIFFERENTS TYPES D'ATU	63
1)	ATU NOMINATIVE	63
2)	ATU DE COHORTE	64
IV.	ÉVOLUTION DE LA REGLEMENTATION D'ATU	64
1)	PRINCIPALES EVOLUTIONS DE LA LEGISLATION RELATIVE AUX ATU	65
2)	LFSS 2019 & ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION	66
V.	PREPARATION DU DOSSIER DE DEMANDE D'ATUC	67
1)	PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS (PUT)	68
2)	CIRCUIT DE PHARMACOVIGILANCE D'UNE ATUC	70
a)	Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)	70
b)	Rapport périodique de synthèse	70
3)	PRESENTATION DU PACK ATU	71
VI.	ÉVALUATION & DECISION D'ATUC	72
VII.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE & DE RETROCESSION	72

VIII.	AMM & PASSAGE EN POST-ATU	74
IX.	FINANCEMENT DES DISPOSITIFS ATU & POST-ATU	74
1)	FIXATION DU PRIX DU PRODUIT SOUS ATU	74
a)	Avant la LFSS 2019 : Primos-ATU	74
❖	ATUn & ATUc : indemnité fixée par le laboratoire	74
b)	Nouveauté de la LFSS 2019	75
❖	ATUc par extension d'indication : compensation fixée par le Ministère des Solidarités & de la Santé	75
2)	PRISE EN CHARGE DES DISPOSITIFS ATU & POST-ATU	75
a)	Dispositif ATU	75
i.	Avant la LFSS 2019	76
ii.	Nouveautés de la LFSS 2019	76
b)	Dispositif post-ATU	79
i.	Définition du post-ATU	79
ii.	Modalités de passage en post-ATU	80
iii.	Modalités de prise en charge du dispositif post-ATU	80
iv.	Périmètre de prise en charge du dispositif post-ATU	84
v.	Modalités de fin de la prise en charge au titre de la période post-ATU	86
c)	Continuité des traitements initiés durant la période ATU & post-ATU	87
3)	ENVELOPPES BUDGETAIRES ALLOUEES AUX DISPOSITIFS ATU & POST-ATU	87
a)	Dotations MERRI	87
b)	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP)	88
4)	MECANISMES DE REGULATION FINANCIERE	88
a)	Plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient	89
b)	Mode de calcul pour le montant du remboursement rétroactif	89
X.	PUBLICITE & ATU	90
1)	PENDANT L'ATU	90
2)	PENDANT LE POST-ATU	90
XI.	QUELQUES CHIFFRES CLEFS	91
XII.	EN CONCLUSION, L'ATU	94

PARTIE 3 : CAS PRATIQUE LYNPARZA®, LA 1^{ERE} ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION 95

I.	ASPECTS REGLEMENTAIRES & LES DIFFERENTES INDICATIONS DE LYNPARZA	95
1)	DEVELOPPEMENT CLINIQUE DE LYNPARZA	95
2)	LES AMM DE LYNPARZA	96
a)	Cancer de l'ovaire	96

i.	Lynparza gélule – Étude 41	96
ii.	Lynparza comprimé – Étude SOLO-2	96
iii.	Lynparza comprimé – Étude SOLO-1	97
b)	Cancer du sein – Étude OlympiAD	97
c)	Cancer du pancréas – Étude POLO	97
d)	Cancer de la prostate – Étude PROfound	98
II.	LE CANCER DE L’OVAIRE	100
1)	PHYSIOLOGIE DES OVAIRES	100
2)	EPIDEMIOLOGIE	101
a)	Le cancer de l’ovaire, une maladie rare	101
b)	Incidence & Mortalité	102
i.	Évolution de l’incidence entre 1990 & 2018	102
ii.	Évolution de la mortalité entre 1990 & 2018	103
3)	LES DIFFERENTS TYPES DE CANCER DE L’OVAIRE	104
a)	Classification histologique des tumeurs ovariennes	104
i.	Tumeurs épithéliales	104
ii.	Tumeurs non épithéliales	105
b)	Distribution des types histologiques par groupe d’âge	105
4)	FACTEURS DE RISQUES	106
a)	Facteurs hormonaux & reproductifs	106
b)	Facteur génétique	106
c)	Âge	107
d)	Facteurs environnementaux & liés au mode de vie	107
5)	ÉVOLUTION DU CANCER DE L’OVAIRE	107
a)	Dissémination de la maladie	107
b)	Les stades FIGO	108
c)	Les grades du cancer	110
6)	SYMPTOMES	110
7)	DIAGNOSTIC	111
a)	Examen clinique	112
b)	Imagerie	112
i.	Echographie endovaginale	112
ii.	IRM pelvienne	113
c)	Examens biologiques	113
i.	Bilan biologique	113
ii.	Diagnostic histologique par biopsie	114
8)	PRONOSTIC	114
9)	STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU CANCER DE L’OVAIRE	115

a)	Une prise en charge à adapter	115
i.	Bilan d'extension	115
ii.	Algorithmes décisionnels	116
iii.	Schémas thérapeutiques du cancer de l'ovaire	119
b)	Les traitements	125
III.	LYNPARZA® & LE CANCER DE L'OVAIRE	125
1)	LES DIFFERENTS INHIBITEURS DE PARP INDIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE	125
a)	Inhibiteurs de PARP indiqués dans le cancer de l'ovaire, à partir de la 2 ^{ème} ligne de traitement	126
i.	Lynparza – <i>olaparib</i>	126
ii.	Zejula TM – <i>niraparib</i>	127
iii.	Rubraca TM – <i>rucaparib</i>	127
b)	Inhibiteurs de PARP indiqués dans le cancer de l'ovaire, en 1 ^{ère} ligne de traitement	128
i.	Lynparza® 100 mg & 150 mg, comprimé pelliculé – <i>olaparib</i>	128
2)	MECANISME D'ACTION DE LYNPARZA® (<i>OLAPARIB</i>)	129
a)	Intégrité de l'ADN & leurs mécanismes de réparation	129
b)	Les PARPs	130
c)	La létalité synthétique	131
i.	Mutation des gènes BRCA & défaut de la voie de réparation par recombinaison homologue	131
ii.	Inhibiteurs de PARPs	132
3)	LE DEVELOPPEMENT DE LYNPARZA® DANS LE CANCER DE L'OVAIRE	133
a)	L'étude clinique SOLO-2	134
i.	Méthode	135
ii.	Résultats	143
b)	L'étude clinique SOLO-1	149
i.	Méthode	149
ii.	Résultats	157
IV.	LA 1^{ERE} ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION – LYNPARZA SOLO-1	162
1)	OPPORTUNITE D'ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION POUR LYNPARZA	162
2)	SOUMISSION DU DOSSIER DE DEMANDE & OCTROI DE LA 1 ^{ERE} ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION	163
3)	DONNEES D'UTILISATION DE LYNPARZA EN ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION	164
4)	FIN DE L'ATUC PAR EXTENSION D'INDICATION SOLO-1 : AMM, POST-ATU & PRISE EN CHARGE PAR LE DROIT COMMUN	165
	DISCUSSION & CONCLUSION	166

ANNEXES	172
ANNEXE I	172
1) LES TRAITEMENTS	172
a) La chirurgie	172
i. Généralités sur la chirurgie	172
ii. Effets secondaires	172
b) Traitement systémique : la chimiothérapie	173
i. Généralités sur la chimiothérapie	173
ii. Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP)	174
iii. Effets secondaires	175
c) Les thérapies ciblées	176
i. Traitements anti-angiogéniques	177
ii. Immunothérapie spécifique	178
iii. Inhibiteurs de PARP	180
ANNEXE II	181
PUT SOLO-1 – LYNPARZA® COMPRIME	181
ANNEXE III	219
LETTRE A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE – RISQUES D’ERREURS MEDICAMENTEUSES ENTRE LES DEUX FORMULATIONS DE DE LYNPARZA, COMPRIME & GELULE	219
BIBLIOGRAPHIE	222

INTRODUCTION

De nos jours, l'environnement concurrentiel auquel sont soumises les industries pharmaceutiques, les progrès scientifiques et les avancées technologiques continuels nous amènent à une **émergence d'innovations médicamenteuses**. (1) Bien que ces innovations ouvrent la voie à de nombreuses possibilités, elles créent toutefois une **complexification de notre écosystème de santé**, en termes de financement et d'organisation des soins. (2)

Et parce que **la Santé est un « droit humain fondamental »** inscrit dans le Préambule de la Constitution de 1946, elle touche bien plus que le domaine de la santé. (3) Une dimension sociale, voire sociétale rentre également en jeu dans la complexification de ce système de soins. En effet, un choix politique qu'a fait la France, est la **socialisation du financement d'une partie de la Santé des Français**, mécanisme indispensable pour tenter de **garantir à tous, un égal accès aux soins**.

Face à cet objectif éthiquement louable, naît une attente sociale considérable qui estime que l'État est désormais responsable de la protection de la Santé de chaque citoyen français. Plus encore, il doit garantir « un état de complet bien-être physique, mental et social », pour reprendre la définition de la Santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1946. (4) Cette définition ambitieuse de la Santé crée une créance politique substantielle.

La Santé, au départ une qualité personnelle, est devenue une attente sociale pour se transformer finalement, en une responsabilité gouvernementale. Cette responsabilité va orienter de nombreuses décisions politiques sanitaires qui s'inscrivent dans un contexte national certes, mais qui sont aussi plus largement soumises à un environnement international.

Ainsi, l'arrivée de cette vague de médicaments dits innovants avec comme corollaires ses développements coûteux, se pose alors la question d'une **refonte de notre système de santé** afin que ce dernier puisse être viable et pérenne dans le temps.

Cette réorganisation du système de santé permettrait à la fois de repenser notre méthode d'évaluation de la plus-value thérapeutique pour ces nouvelles solutions thérapeutiques, de convenir de leur valeur en cohérence avec les incertitudes et les risques liés à leur développement, sans que celle-ci ne soit néanmoins d'un prix trop onéreux à absorber par notre système de soins. Le tout, en créant un cadre propice à leur développement, leur mise à disposition anticipée et à leur diffusion auprès du public idoine.

L'enjeu final est de développer un accès au marché sécurisé, rapide et large des innovations, pour le bénéfice des patients, sans occulter celui des entreprises, donc, dans le respect des contraintes budgétaires du système de santé.

Cette thèse est l'occasion d'apprécier la réorganisation en cours du système de santé français. Une transformation qui s'exprime par une évolution de notre réglementation, outil de régulation qui permet d'encadrer les pratiques pour qu'elles soient équitables et justes pour tous, et qui de plus, par quintessence, est destinée à protéger les consommateurs, à savoir ici, les patients.

En ce sens, dans une première partie, est explicitée ce qu'est une innovation médicamenteuse ainsi que le contexte réglementaire permettant son accessibilité sur le marché. Il est donc présenté la réglementation européenne de l'accès aux innovations médicamenteuses pour les patients.

Ensuite, une deuxième partie vient dessiner l'accès au marché de ces innovations thérapeutiques en France, spécifiquement. Le programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), permettant une mise à disposition anticipée de certains médicaments pour le bénéfice des patients, est développé dans cette deuxième partie ; et plus particulièrement, son évolution avec la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2019 qui introduit une nouveauté réglementaire qu'est l'ATU de cohorte par extension d'indication, ouvrant plus largement le champ de ce dispositif réglementaire.

Enfin, une troisième partie vient étayer le propos en illustrant cette nouveauté réglementaire, avec le cas pratique de Lynparza®, première ATU de cohorte par extension d'indication, dans le traitement du cancer de l'ovaire.

Ainsi, sans rentrer dans le débat de la détermination de la valeur de ces nouvelles solutions thérapeutiques, il nous faut maintenant définir dans un premier temps, ce qu'est l'innovation, et plus spécifiquement, l'innovation médicamenteuse.

Partie 1 : L'accès à l'innovation médicamenteuse en Europe

I. Qu'est-ce qu'une innovation médicamenteuse ?

1) Innovation médicamenteuse : quelques définitions

Il n'y a à ce jour, **pas de consensus** concernant la **définition d'innovation médicamenteuse**.

L'innovation médicamenteuse peut néanmoins s'apprécier au travers d'interrelations agissant à partir de trois dimensions différentes : le besoin médical, l'organisation des soins et enfin, le budget santé. On se heurte toutefois à un triple problème, puisque pour aucun de ces concepts, il n'existe de définition consensuelle dans notre communauté scientifique. (5,6)

Une autre piste de réflexion, serait d'apprécier l'innovation médicamenteuse selon les critères d'innocuité, de performance, d'amélioration par rapport à l'existant, ainsi que d'accessibilité à tous de ces solutions thérapeutiques. (7,8)

S'il fallait définir chacun de ces concepts, l'**innocuité**, d'après sa définition au Larousse, est le « caractère de ce qui n'est pas toxique, nocif ». (9) Cependant, la définition de l'innocuité d'un médicament est quelque plus subtile et se comprend à travers le **postulat que l'utilisation de tout médicament comporte à la fois des bénéfices mais aussi des risques**.

L'innocuité d'un médicament figure avant toute chose, pour une utilisation ciblée et précise, d'une balance bénéfice / risque favorable. À cette définition liminaire pour l'instant, il convient d'ajouter une notion de relativité par rapport à l'affection destinée à être traitée : le professionnel de santé se devant de « contrepeser » les risques d'effets indésirables liés à l'utilisation de ce médicament sur la décision de ne pas traiter l'affection. (10,11)

Le concept de **performance** n'est pas des plus aisés à saisir en pratique. En théorie, l'approche de la performance est multidimensionnelle et peut renvoyer à une notion d'efficience à la fois technique et allocative. De ce fait, ce concept de performance appliqué au médicament, peut s'entendre comme **l'optimisation de la qualité et de l'efficacité du médicament en fonction des ressources allouées**. (12)

L'amélioration par rapport à l'existant est quant à elle, une **appréciation globale de l'ampleur du progrès thérapeutique du nouveau médicament par rapport aux thérapies existantes**. Elle peut considérer par exemple, la quantité d'effet supplémentaire apportée par le nouveau médicament par rapport à l'existant, la pertinence de cet effet, ou encore le besoin médical couvert. (13)

La définition de l'**accessibilité** donnée par le Larousse est, le « droit, la possibilité qu'a quelqu'un d'avoir accès à quelque chose ». (14) Néanmoins, s'agissant de médicament, la définition s'en retrouve modifiée et complexifiée car **l'accès aux médicaments, et plus particulièrement sa finalité qu'est la Santé, est un droit constitutionnel**.

De ce fait, les politiques pharmaceutiques nationales¹ doivent garantir et promouvoir la Santé, notamment par le biais de l'accessibilité du médicament, qui elle, se définit à travers quatre principes :

- L'accessibilité géographique : le médicament est disponible pour tous où que l'on soit sur le territoire national ;
- L'accessibilité physique : il est accessible à tout moment dans les pharmacies. Ce principe se traduit par l'absence de rupture de stock ;
- L'accessibilité financière : la volonté d'un prix abordable pour tout médicament ;
- L'accessibilité qualitative : le médicament est dispensé avec une garantie de sécurité, de qualité et d'efficacité. (16)

L'accessibilité des médicaments découle donc d'une responsabilité gouvernementale, qui elle-même, s'exprime par un devoir et une responsabilité industrielle.

En ce sens, il est de la responsabilité des industries pharmaceutiques d'assurer la répliquabilité de l'innovation.

La **répliquabilité**, substantif du verbe répliquer, consiste à utiliser les mêmes méthodes que celles employées initialement et à tenter de voir dans quelles mesures le résultat est compatible au produit original. (17) Ce procédé **permet ainsi la production industrielle et la diffusion à grande échelle de cette innovation**.

¹ Une politique pharmaceutique nationale est l'expression du Gouvernement des principales stratégies et objectifs de santé à moyen et long termes, à l'intention du secteur pharmaceutique. Elle est à la fois une affirmation d'une volonté d'atteindre un objectif et un guide d'action. (15)

La répliquabilité oui, mais pour qui ? Dans un premier temps, elle ne concerne que l'entreprise développant l'innovation médicamenteuse qui détient alors un monopole commercial. Ce privilège exclusif et temporaire est notamment permis par la propriété intellectuelle et la protection des données. Tous deux régulent l'accessibilité des données et protègent l'investissement des sociétés innovantes, dans un objectif de concurrence loyale et juste.

2) Propriété intellectuelle : Brevet & CCP

a) Propriété intellectuelle

Dès lors qu'une innovation est découverte, l'objectif premier est de porter cette innovation à la connaissance de tous.

Néanmoins, il est juste et compréhensible pour les entreprises développant des thérapeutiques innovantes, de revendiquer pour leurs innovations médicamenteuses, leur droit à la propriété intellectuelle, sous le volet de la propriété industrielle ; le développement de ces dernières ayant nécessité un investissement long et coûteux de leur part.

De fait, la **propriété intellectuelle** est un **droit énoncé dans la déclaration universelle des droits de l'Homme**, dans laquelle il est déclaré que « chacun a droit à la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique [...] dont il est l'auteur ». (18)

Elle se décline sous deux aspects :

- La **propriété industrielle** : applicable pour les inventions, les marques, les dessins, les modèles industriels et les indications géographiques ;
- Le droit d'auteur : applicable pour les films, les œuvres littéraires, musicales, artistiques ou encore aux œuvres d'architecture.

De nos jours, la convergence des avancées intellectuelles, technologiques et une orientation politique essayant de répondre à une certaine exigence sociétale, entraîne une accélération de l'émergence d'innovations thérapeutiques. Dans ce contexte dynamique et favorable à l'apparition d'innovations, il paraît primordial et indispensable de préserver ce droit de propriété intellectuelle qui permet de **récompenser la créativité et l'effort humain, qui sont le moteur du progrès de l'humanité**. (19)

b) Brevet

La **matérialisation** de cette propriété intellectuelle, sous la casquette de la **propriété industrielle**, est le **brevet**.

Une innovation est brevetée aux seules conditions qu'elle :

- Soit **véritablement nouvelle** : l'innovation doit comporter une caractéristique nouvelle ne faisant pas partie du fonds de connaissances existantes, appelé aussi, « état de la technique » ;
- Implique une **activité inventive** : l'invention de l'innovation doit être non évidente pour une personne n'ayant pas de connaissances spécifiques dans le domaine considéré ;
- Soit susceptible d'**application industrielle** : l'innovation peut être fabriquée et être utilisée par l'industrie ;
- Soit « **brevetable** » selon la loi : de manière générale, il est admis que les théories scientifiques, les méthodes mathématiques, les variétés végétales ou animales, les découvertes de substances naturelles, les méthodes commerciales et les méthodes de traitement médical soient exclues de la protection par le brevet.

Ainsi, le brevet garantit à son titulaire la protection de l'invention et une exclusivité commerciale temporaire, d'une durée de 20 ans, à compter du jour de dépôt de la demande.

En contrepartie, le titulaire doit cependant divulguer publiquement certaines informations sur l'invention afin d'enrichir le fonds de connaissances techniques et ainsi, constituer une source de savoirs précieux pour la communauté mondiale.

En application au secteur pharmaceutique, le brevet d'une innovation médicamenteuse débute dès que « la » molécule est identifiée et rend publique cette nouvelle molécule, dont des données pourraient rester confidentielles et secrètes, dans le cadre défini de la propriété intellectuelle.

(Figure 1)

Cette protection permet ainsi d'inciter les entreprises à investir dans la recherche et à développer des thérapeutiques innovantes, le brevet leur conférant une exclusivité commerciale temporaire en compensation de la publication de l'innovation. Toutefois, au-delà de cet indéniable avantage commercial, le brevet permet par essence, de préserver des données qui ont occasionné un investissement long et onéreux pour l'entreprise.

En somme, ce système contribue à l'instauration d'un **équilibre entre les intérêts de l'innovateur et l'intérêt public**, en créant un **environnement propice à la créativité et à l'invention, au profit de tous**. (19–21)

c) Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

Une fois le brevet de l'innovation divulgué et parce que les produits pharmaceutiques ne sont pas des produits communs, la molécule va encore subir des séries de tests précliniques et cliniques qui s'étendent sur une période d'environ une dizaine d'années.

Pour autant, le chemin est encore long jusqu'à sa disponibilité sur le marché français. Il lui restera encore à éprouver les étapes de la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (cf. [partie 1.II.2](#)), de l'évaluation par la Commission de la Transparence (CT) pour son taux de remboursement et la fixation du prix du médicament lors des négociations avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) (cf. [partie 1.II.4.b](#)).

Compte-tenu de la complexité de ces processus, le brevet ne permet alors en pratique, qu'une protection commerciale effective de l'innovation de 10 ans, sur les 20 ans escomptés.

Aussi, pour compenser cette période durant laquelle le brevet ne peut être exploité, un titre spécial a été créé, le **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)**.

Le certificat, par une protection équivalente à celle conférée par un brevet, **prolonge les droits du propriétaire d'un brevet** sur un produit pharmaceutique, **pour 5 ans complémentaires après l'expiration du brevet, maximum**. Cumulée, cette protection par le brevet et le CCP, ne peut excéder 15 ans après l'AMM. (Figure 1)

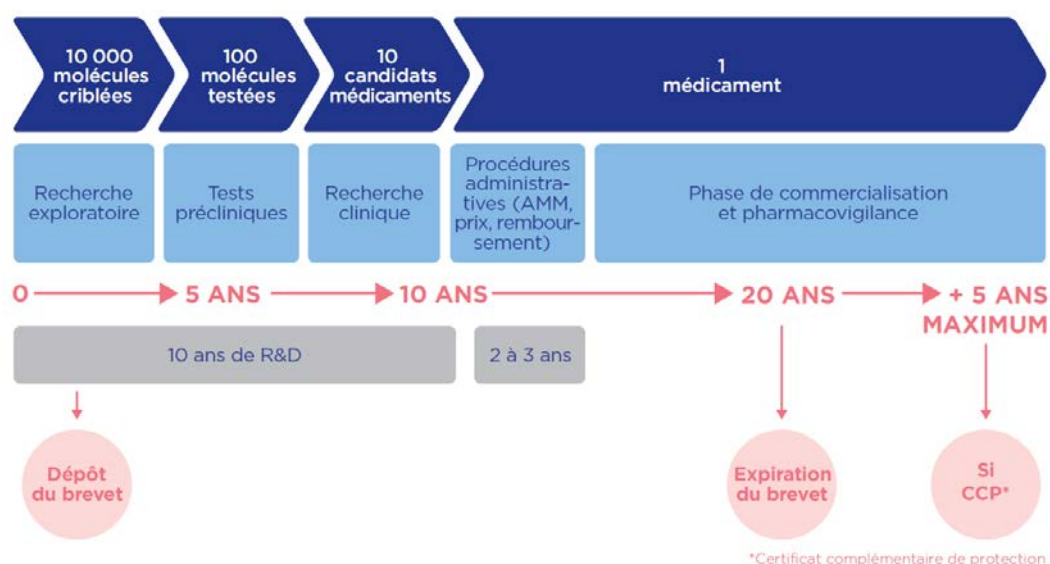


Figure 1 : Genèse d'un médicament – de l'idée au produit (22)

À l'expiration du brevet, et donc intrinsèquement du CCP le cas échéant, si l'innovation ne fait l'objet d'aucune autre protection, l'invention tombe dans le domaine public. Le titulaire perd ses droits exclusifs sur l'innovation médicamenteuse et celle-ci peut être librement commercialisée par des tiers.

Finalement, le brevet tout comme le CCP d'une innovation médicamenteuse, sont les instruments permettant :

- D'alimenter le fonds de connaissances existantes et validées, mondialement partagé ;
- De promouvoir la recherche et l'innovation nécessaires au développement de nouvelles thérapeutiques, en soutenant la créativité et l'effort humain ;
- D'apprécier la performance d'un pays en matière d'innovation ; l'enregistrement de brevets étant la preuve d'une société en bonne santé. (20,21,23)

3) Protection des données

Une autre mesure fondamentale complémentaire à la protection intellectuelle conférée à une spécialité pharmaceutique, est la **protection administrative des données**. L'intérêt de cette protection réside dans le fait que les données non divulguées ont une valeur commerciale.

Ce concept de « protection des données », en vigueur depuis 1995, a été introduit par l'article 39.3 de l'accord « Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce »²(ADPIC). Cet article convient de ce qui suit :

« Lorsqu'ils subordonnent l'approbation de la commercialisation de produits pharmaceutiques [...] qui comportent des entités chimiques nouvelles à la communication de données non divulguées résultant d'essais ou d'autres données non divulguées, dont l'établissement demande un effort considérable, les Membres protégeront ces données contre l'exploitation déloyale dans le commerce. En outre, les Membres protégeront ces données contre la divulgation, sauf si cela est nécessaire pour protéger le public, ou à moins que des mesures ne soient prises pour s'assurer que les données sont protégées contre l'exploitation déloyale dans le commerce ». (24)

De cet accord, la **protection des données** est définie comme la **période durant laquelle les autorités réglementaires ne peuvent ni divulguer ni s'appuyer sur les résultats d'essais cliniques ou autres essais d'une société afin d'accorder une autorisation à une autre société**.

Aussi, il est à savoir que seules les nouvelles entités chimiques sont susceptibles de bénéficier de cette protection de données, bien que ni le terme de « nouveau », ni les caractéristiques de cette nouveauté n'ont été précisés. Sont donc *a priori* exclues du champ d'application de cet accord :

² L'accord ADPIC est le plus vaste accord multilatéral sur la propriété intellectuelle. Il a introduit des normes minimales mondiales pour la protection et l'application de presque toutes les formes de droits de propriété intellectuelle. (24)

- Une première indication qui peut être considérée comme ne constituant pas une entité chimique nouvelle car le produit chimique est déjà connu ;
- Une nouvelle indication thérapeutique ou une nouvelle formulation pharmaceutique ou un nouveau dosage.

Réciproquement, seules les données non divulguées peuvent bénéficier de cette protection : lorsqu'une information est déjà publique, elle ne relève pas du champ d'application de l'article 39.3.

Indépendante et complémentaire à la protection conférée par le brevet et le CCP, la protection des données est : (Figure 2)

- **Illimitée dans le temps** : l'information est protégée aussi longtemps qu'elle est tenue secrète. Il est néanmoins possible pour chaque pays, d'établir une période limitative de confidentialité des données, qui varie en pratique entre 3 à 11 ans.
 - **Applicable aux produits non brevetables** ainsi qu'à tout produit difficile à breveter, tels les produits biologiques ;
 - **Applicable aux produits protégés par des brevets** et pour lesquels la protection des données peut s'avérer intéressante pour l'exclusivité du marché, lorsque :
 - o La période de développement de la spécialité pharmaceutique est particulièrement longue ;
 - o Le médicament ne bénéficie pas d'une protection « incontournable », notamment lorsqu'il s'agit de brevets revendiquant des polymorphes, des sels ou certaines formes galéniques.
- (25)

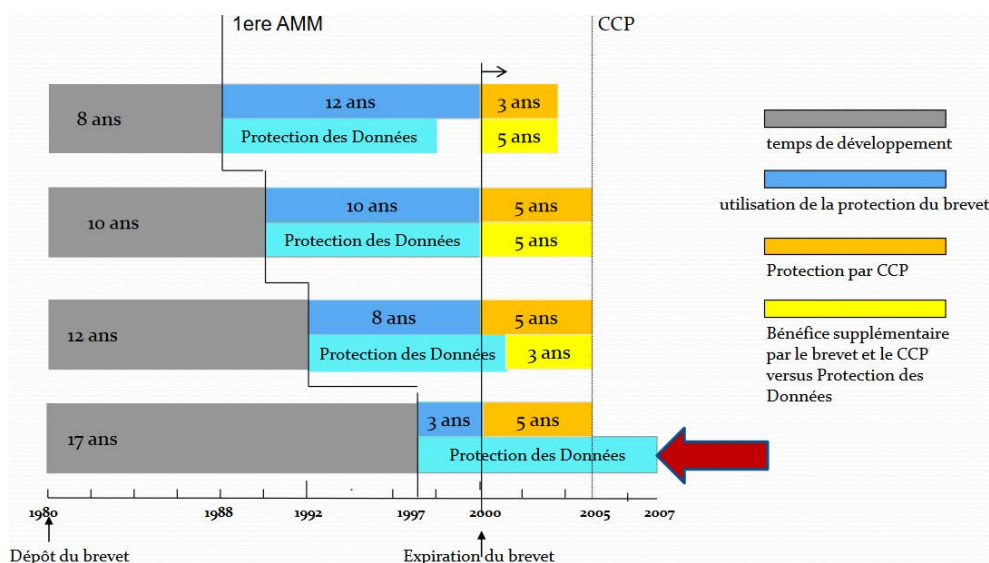
En Europe, la durée de cette protection a été harmonisée par la directive européenne – [Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004](#) – qui énonce la **règle des « 8 + 2 + 1 »** :

- **8 ans de protection des données** : un médicament générique³ qui s'appuie sur les résultats d'un médicament de référence appelé « princeps », ne peut pas obtenir une AMM pendant les 10 ans suivant l'AMM initiale du médicament de référence ;

³ Une spécialité générique d'une spécialité de référence, est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. (26)

- o **2 ans d'exclusivité commerciale** : l'entreprise génériqueuse peut s'appuyer sur les données du princeps au cours des 2 dernières années pour préparer son dossier d'approbation ;
- **1 an d'exclusivité commerciale** : un médicament princeps est susceptible d'obtenir une année supplémentaire de protection, si durant les 8 premières années à partir de l'AMM, une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles sont jugées apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes. (27)

Cette règle n'est applicable qu'aux médicaments de référence dont l'AMM a été demandée après la transposition de la directive européenne en droit national, le 30 octobre 2005.



Enfin pour conclure, **que ce soit la protection des données, le brevet ou encore le CCP, tous sont des instruments créés d'une volonté de garantir un contexte favorable car essentiel, à l'émergence d'innovations.**

Afin de sauvegarder la **soutenabilité de ce système de santé accueillant ces nouvelles solutions thérapeutiques à des coûts de plus en plus élevés**, ces outils sont également un **moyen d'impulser la concurrence loyale, indispensable à l'équilibre financier dans le secteur pharmaceutique.**

Dans cette logique, l'enjeu constitutif de ces outils est de se garder de devenir eux-mêmes des obstacles à la concurrence et donc au commerce légitime qui en découle.

II. Aspects réglementaires de l'accès au marché européen de l'innovation médicamenteuse

1) Pour comprendre, quelques généralités

a) Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) & dossier d'AMM

L'accès au marché pour toute spécialité pharmaceutique est conditionné par son enregistrement à un marché et donc, **par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**. L'évaluation de cette demande est effectuée par les autorités de santé compétentes, sur la base du dossier d'AMM établi par l'industriel.

Le dossier d'AMM, dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter l'évaluation des autorités de santé, est au format du Document Technique Commun (CTD, *Common Technical Document*) ; format obligatoire et commun aux États-Unis, au Japon et à l'Union Européenne.

Ce **dossier d'AMM** se compose de plusieurs parties regroupées en 5 modules : (Figure 3)

- Module 1, relatif aux **données administratives du médicament** :
 - o Ce module, indépendant de la structure CTD, est composé d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament, comme le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) à destination des professionnels de santé, la notice pour les patients ou encore les informations d'étiquetage. (11,28).
 - o Les éléments relatifs à la pharmacovigilance⁴ (cf. [partie 1.II.2.a.iii](#)) constituent également cette partie administrative.
- Module 2 du CTD : ce module est composé de **sommaires et de résumés des modules 3, 4 et 5**, respectivement sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de la spécialité pharmaceutique.
- Module 3 du CTD, relatif à la **qualité du médicament** : ce module renseigne tous les aspects pharmaceutiques liés à la fabrication industrielle du médicament, de la production des matières premières, en passant par les procédures de contrôle de mises en place afin de garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication, jusqu'à la production du produit fini.

⁴ La pharmacovigilance se définit comme la surveillance, la prévention, l'évaluation et la gestion du risque d'effet indésirable lié au médicament, quelles que soient les conditions d'utilisation du médicament. (29)

- Module 4 du CTD, relatif à la **sécurité du médicament** : ce module présente les études précliniques conduites lors du développement du médicament ; études réalisées sur les animaux. Les résultats de ces études permettent de définir un modèle pharmacologique, toxicologique et pharmacocinétique *in vivo* du médicament.
- Module 5 du CTD, relatif à l'**efficacité du médicament** : ce module recense toutes les études cliniques menées sur l'Homme, sain ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes d'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale. (28)

Une grande majorité des données probantes sur le médicament sont recueillies pendant la phase de développement, d'études financées par le laboratoire pharmaceutique. Toute autre donnée disponible sur le médicament, provenant par exemple de la littérature scientifique et médicale, doit également être fournie par le demandeur. (11)

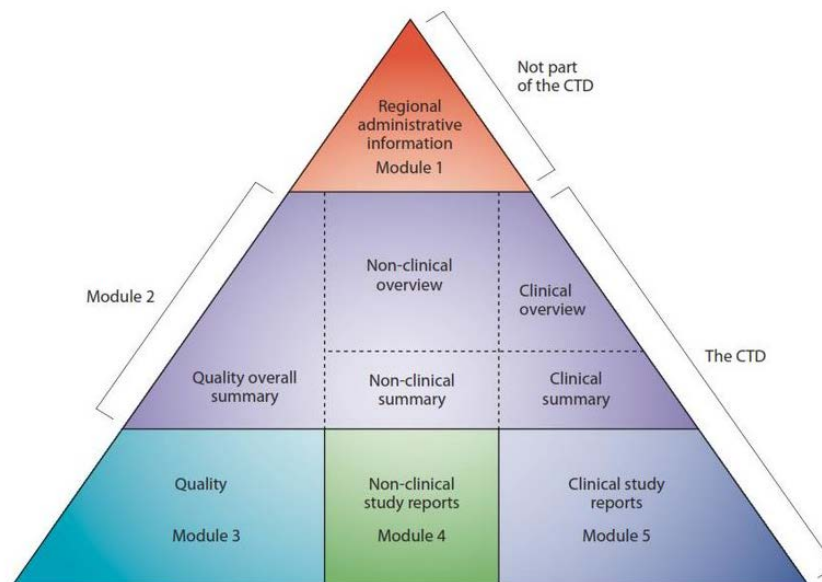


Figure 3 : Triangle du dossier technique commun (CTD)

Pour une firme pharmaceutique, l'obtention d'une AMM est donc la démonstration que le médicament possède un profil de sécurité, de qualité et d'efficacité satisfaisant, dans les conditions d'utilisation pour lesquelles la molécule a été évaluée.

b) Différentes procédures d'enregistrement

L'industriel dispose de plusieurs choix de procédures d'enregistrement pour son produit pharmaceutique, en fonction des caractéristiques de ce dernier et des marchés sur lesquels il voudra le mettre à disposition.

i. Procédure nationale

La **procédure nationale** permet un **accès au marché du médicament limité au territoire national**.

Aussi, cette procédure est de moins en moins utilisée et continue principalement de s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national, mais aussi pour la plupart des médicaments génériques ou encore pour les médicaments disponibles à la vente sans ordonnance. (28,30)

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est l'autorité compétente examinant ces demandes d'AMM. (28)

ii. Procédures européennes

Pour les **médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays**, l'**enregistrement se fait de manière communautaire** dans l'Union Européenne (UE).

Il existe alors 3 types de procédure d'enregistrement : la procédure centralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle et enfin, la procédure décentralisée.

❖ Procédure centralisée

Créée en 1995, cette procédure octroie une seule et même AMM valable pour les 28 États membres de l'UE, ainsi que les 3 pays supplémentaires de l'Espace Économique Européen (EEE), que sont la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein. (31)

Bien que le choix de la procédure d'enregistrement pour un médicament soit laissé à l'expertise de chaque industrie pharmaceutique, pour une question d'intérêt communautaire et de Santé Publique, cette procédure d'enregistrement est **obligatoire** pour :

- Les médicaments issus de biotechnologie ;
- Les médicaments de thérapie innovante (cf. [partie 1.II.2.a.iv](#)) ;
- Les médicaments orphelins (cf. [partie 1.II.2.a.iv](#)) ;
- Les médicaments à usage humain contenant une substance active entièrement nouvelle, dont l'indication thérapeutique est le traitement : du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), du cancer, de maladies neurodégénératives, du diabète, de maladies virales, de maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires.
- Les médicaments vétérinaires utilisés comme stimulateurs de croissance ou de rendement.

Le champ **facultatif** de cette procédure d'enregistrement concerne :

- Tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active ;
- Les médicaments représentant une innovation thérapeutique ;
- Les médicaments bénéfiques pour la société ou les patients ;
- Les génériques de médicaments autorisés par la procédure centralisée ;
- Les médicaments vétérinaires contenant une substance active nouvelle. (32)

Cette procédure d'enregistrement centralisée est décrite plus longuement à la [partie 1.II.2.a](#).

❖ Procédure de reconnaissance mutuelle

Si le médicament n'appartient pas au champ obligatoire de la procédure centralisée, cette procédure est **obligatoire dès lors qu'une AMM est déjà obtenue dans l'un des États membres de l'UE**.

Le principe de cette procédure est la reconnaissance de l'évaluation d'un État membre de l'UE, choisi comme État membre de référence, aussi appelé RMS pour *Reference Member State*, par les autres États membres concernés choisis par le laboratoire, appelés CMS pour *Concerned Member States*.

La procédure de reconnaissance mutuelle se décompose en 2 phases :

- Phase nationale

Le **laboratoire dépose son dossier d'AMM auprès d'une autorité nationale compétente** de l'un des États membres de l'UE, désigné comme RMS. Il devra alors préparer le rapport d'évaluation dans les **90 jours**.

Cette phase nationale dure 210 jours.

- Phase européenne

Les CMS donnent leurs commentaires sur le rapport d'évaluation dans les 90 jours.

Sous le principe de reconnaissance de l'évaluation effectuée par le RMS, une fois l'AMM accordée, cette procédure permet l'extension de cette AMM aux CMS choisis par le laboratoire. (28)

❖ Procédure décentralisée

Si le médicament n'appartient pas au champ obligatoire de la procédure centralisée, cette voie est utilisée pour les **médicaments n'ayant encore aucune AMM dans un des États membres de l'UE**.

Le principe de cette procédure est similaire à celui de la procédure de reconnaissance mutuelle. Il subsiste néanmoins plusieurs points de divergence.

Elle est elle-même composée de 2 phases :

- Phase nationale

Pour la procédure décentralisée, **le laboratoire dépose son dossier d'AMM simultanément auprès des autorités compétentes de tous les États membres de l'UE**. L'évaluation est menée par un État membre désigné comme RMS, qui devra ensuite délivrer le rapport d'évaluation sous **120 jours**.

- Phase européenne

La phase européenne de la procédure décentralisée est identique à celle de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Une fois l'AMM accordée, elle l'est également pour les CMS choisis par le laboratoire. (28)

2) Enregistrement d'un médicament innovant

Selon le [Règlement \(CE\) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004](#), un **médicament qui présente une innovation significative** sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique rentre dans le **champ d'application facultatif de la procédure d'enregistrement centralisée**. (32,33)

La possibilité de disponibilité de ce produit sur l'ensemble des États membres de l'UE et de l'EEE, permet alors une **diffusion large aux patients de cette nouvelle approche thérapeutique**. (Figure 4)



Figure 4 : Etats Membres de l'Union Européenne & de l'Espace Economique Européen

a) Cas général : procédure centralisée

Le déroulement de la Procédure Centralisée (PC) est ponctué d'évènements suivants un calendrier très précis et est jonché d'interlocuteurs différents selon le champ d'expertise concerné et la progression de l'évaluation.

Dans le cadre de cette PC, la Maison-Mère⁵ du laboratoire est l'interlocuteur principal des autorités de santé. Les informations découlent ensuite de la Maison-Mère vers les filiales.

⁵ La Maison-Mère est un terme utilisé pour désigner le siège social d'une entreprise, et plus précisément ici, d'un laboratoire pharmaceutique.

i. Étapes de la procédure centralisée

L'évaluation d'une demande d'AMM d'un nouveau médicament prend jusqu'à 210 jours « actifs ». Ce délai correspond au temps passé par les experts de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, *European Medicines Agency*) pour évaluer le dossier d'AMM déposé par le demandeur.

Ce temps ne comptabilise cependant pas les suspensions, communément appelées *clock-stops*, pendant lesquelles le demandeur prépare les réponses aux questions soulevées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP, *The Committee for Medicinal Products for Human Use*). (11)

En tout et pour tout, l'évaluation d'un nouveau médicament dure en pratique 14 à 16 mois.

Les différentes étapes de la procédure centralisée sont explicitées comme suit : (Figure 5)

❖ Préparatifs de pré-soumission

✓ 7 à 18 mois avant : demande d'éligibilité & « lettre d'intention de soumission »

Toute demande d'évaluation par la procédure centralisée est nécessairement précédée par une demande d'éligibilité, au moyen du formulaire spécifique *presubmission request form* et accompagnée de 2 annexes :

- Annexe 1 : le projet du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- Annexe 2 : la justification d'éligibilité qui consiste en un document de synthèse concis indiquant pourquoi le produit est admissible à l'évaluation par la procédure centralisée.

L'EMA recommande d'effectuer cette demande d'éligibilité au plus tôt 18 mois avant, et au plus tard 7 mois avant le dépôt de la demande d'AMM, auquel cas cette demande peut être déposée par une « lettre d'intention de soumission ».

Dès confirmation de l'éligibilité du médicament à la procédure centralisée suite à la soumission de cette lettre d'intention, et à condition que la date de soumission prévue se situe dans un délai de 6 à 7 mois, un rapporteur et si nécessaire un co-rapporteur sont automatiquement désignés parmi les membres du CHMP. (34,35)

✓ 6 à 7 mois avant : date de soumission & réunions de pré-soumission

Au moins 7 mois avant la soumission, les demandeurs doivent notifier à l'EMA leur intention de soumettre une demande d'AMM et indiquer la date prévue de soumission.

Les réunions préalables à la soumission sont primordiales dans le processus de développement et d'approbation réglementaire des spécialités pharmaceutiques. Elles permettent d'améliorer la qualité des dossiers de demande d'AMM et éviter des retards.

De concert avec les membres de l'équipe produit de l'EMA, le laboratoire à l'initiative de la demande d'AMM s'assure que son dossier respecte les exigences légales et réglementaires. (34,35)

✓ 3 à 4 mois avant : rapporteurs & co-rapporteurs

Le CHMP, tout comme le Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC, *The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), désigne un rapporteur et un co-rapporteur pour diriger respectivement, l'évaluation scientifique et la pharmacovigilance⁶.

Pour les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), des rapporteurs sont également nommés parmi les membres du Comité des Thérapies Innovantes (CAT, *The Committee for Advanced Therapies*) pour conduire l'évaluation. (34)

✓ 2 à 3 mois avant : confirmation de la date de soumission

Les demandeurs sont invités à confirmer une nouvelle fois la date de soumission, 2 à 3 mois avant celle prévue initialement communiquée. (34)

✓ J – J14 : soumission & recevabilité du dossier d'AMM

La soumission du dossier d'AMM se fait au format eCTD, format électronique du document technique commun. Une fois la soumission du dossier, tous les éléments administratifs vont être vérifiés afin de s'assurer que les pièces versées soient conformes aux exigences législatives et réglementaires en vigueur.

Dès lors que la demande est recevable, un accusé de réception est envoyé au laboratoire à l'initiative de la demande d'AMM, accompagné du calendrier d'évaluation.

Ainsi, ce n'est qu'une fois cette étape de recevabilité validée qu'est sonné le gong du jour 0, signant le début de l'évaluation. (11,34)

⁶ La pharmacovigilance qui est pour rappel, la surveillance, la prévention, l'évaluation et la gestion du risque d'effet indésirable lié au médicament, quelques soient les conditions d'utilisation. (29)

❖ De J0 à J120 : Évaluation Primaire

✓ Rapports d'évaluation & Plan de Gestion des Risques (PGR)

L'évaluation scientifique du dossier d'AMM est effectuée par les experts du CHMP avec la contribution des experts du PRAC sur les aspects du Plan de Gestion des Risques, usuellement appelé PGR.

De fait, les équipes du rapporteur et du co-rapporteur du CHMP examinent les données fournies sur le médicament et préparent en toute indépendance leur rapport d'évaluation. Dans ces rapports, sont soulevées toute information et interrogation qui seront à éclaircir par le demandeur.

En parallèle, les équipes du rapporteur et du co-rapporteur du PRAC évaluent le PGR, proposé par le laboratoire. Ce PGR décrit la manière dont les risques importants seront réduits au minimum ou gérés si le médicament est autorisé et comment davantage d'informations seront obtenues sur les risques et incertitudes liés au médicament ; par exemple par des études de sécurité post-autorisation. (11,36)

À J80, le rapporteur et le co-rapporteur du CHMP établissent chacun un premier rapport d'évaluation. Ces derniers sont à la fois envoyés aux membres du CHMP et à l'EMA pour relecture. Ensuite, l'EMA les envoie au demandeur pour information, en précisant que ces rapports ne contiennent à ce stade, que leurs conclusions préliminaires et ne représentent en rien la position du CHMP.

Entre J80 et J115, tous les États membres candidats par la procédure sont tenus de lire les rapports et de remonter leurs éventuels commentaires à la Maison-Mère. (37)

✓ Inspection, le cas échéant

À ce stade, les rapporteurs peuvent préconiser des inspections, aussi bien des sites de fabrication du médicament que des sites dans lesquels se sont déroulées les études précliniques, cliniques ou les processus de pharmacovigilance impliqués dans la demande.

Ces inspections permettent respectivement, de s'assurer des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Si cette demande d'inspection est approuvée par le CHMP, les inspections sont effectuées par des inspecteurs des autorités de santé nationales de l'Union Européenne. (11,36)

✓ Projet de liste de questions

Le rapporteur et le co-rapporteur du CHMP partagent chacun, leur rapport d'évaluation respectif avec tous les membres du CHMP et du PRAC.

De la même façon, l'évaluation du PGR est aussi partagée entre les membres du CHMP et du PRAC.

Suite à ces présentations, une liste de questions consolidées à destination du demandeur est alors établie. (11,36)

✓ Examen par les pairs

Ces premiers rapports d'évaluation sont examinés par des pairs évaluateurs du CHMP. Leur rôle est de porter un regard spécifique sur la manière dont les évaluations ont été réalisées et s'assurer que l'argumentation scientifique soit juste, claire et solide.

Les observations de toutes les parties sont discutées et débattues lors d'une réunion « d'évaluation par les pairs ». Cette réunion mène à un rapport d'évaluation unique qui comprendra une synthèse de l'évaluation et une liste de questions. (11,36)

✓ Liste finale de questions

Le rapport d'évaluation unique est enfin examiné et débattu à la réunion plénière du CHMP qui se déroule une semaine par mois. Il sera mis à jour en conséquence.

À l'issue de ces débats, le CHMP adopte le rapport d'évaluation unique actualisé qui représente une position commune à la lumière des données probantes et des discussions menées jusque-là et qui inclut une liste de questions auxquelles le demandeur devra répondre. (11,36)

❖ 1^{er} *clock-stop*

Cette évaluation primaire dure jusqu'à 120 jours du temps d'évaluation active.

Elle est ensuite interrompue, de sorte à ce que le demandeur prépare les réponses aux questions et mette à jour le PGR du médicament.

Le demandeur dispose généralement de 3 à 6 mois pour répondre aux questions et recommandations du CHMP. (11,36)

❖ De J121 à J180 : Évaluation Secondaire

✓ Examen approfondi des commentaires

Les réponses et le PGR révisé fournis par le demandeur en réponse aux interrogations et recommandations du premier tour d'évaluation sont examinés par les équipes des rapporteurs et co-rapporteurs du CHMP et du PRAC.

À ce stade, la PRAC peut réclamer l'inclusion dans le PGR d'études de sécurité post-autorisation. (11,36)

À J150, l'analyse de ces réponses est intégrée dans le rapport d'évaluation commun qui s'en retrouve actualisé. Ce dernier est ensuite transmis aux membres du CHMP, à l'EMA et au demandeur.

Entre J150 et J170, les États membres candidats par cette procédure sont tenus de remonter leurs éventuels commentaires à la Maison-Mère. (37)

✓ « Liste de questions en suspens », le cas échéant

Les observations de toutes les parties sont consolidées et intégrées au rapport actualisé, qui est débattu et adopté lors d'une réunion plénière du CHMP, au 180^{ème} jour du temps d'évaluation active.

La plupart du temps, ce rapport comprendra une nouvelle liste de questions pour le demandeur, appelée « liste de questions en suspens ». (11,36)

❖ 2nd *clock-stop*

Le cas échéant, l'évaluation est à nouveau interrompue, le temps que le demandeur prépare les réponses aux questions.

Le demandeur dispose en général de 1 à 3 mois pour répondre à cette liste de questions et peut se prêter à une audience. (11,36)

❖ De J181 à J210 : Évaluation Finale & Adoption de l'avis du CHMP

✓ Consultation d'experts externes, le cas échéant

À cette étape, les rapporteurs ou tout membre du CHMP peuvent solliciter un groupe de travail sur des questions spécifiques ou faire appel à des experts supplémentaires, comme des patients ou des professionnels de santé, par le biais d'un groupe consultatif scientifique ou d'une réunion *ad-hoc* d'experts.

Ce groupe est chargé de répondre à des questions spécifiques, généralement en rapport avec l'utilisation du médicament dans la pratique clinique. Les résultats des discussions sont partagés au CHMP par le président du groupe. (11,36)

✓ Audience avec le CHMP, le cas échéant

Après le second *clock-stop*, une audience peut être demandée par le demandeur ou par le CHMP lui-même, lors de laquelle le demandeur s'adresse directement au CHMP.

Elle est généralement organisée lorsque le CHMP a encore des objections majeures à l'égard de la demande. (11,36)

✓ Examen approfondi des commentaires

Une fois les réponses aux questions en suspens reçues et éventuellement discutées lors d'une audience avec le demandeur, le rapporteur et le co-rapporteur du CHMP incluent leur évaluation au rapport d'évaluation actualisé.

Il en est de même pour l'actualisation du PGR par le rapporteur et le co-rapporteur du PRAC.

Le rapport d'évaluation ainsi que le PGR, tous deux actualisés, sont examinés par les membres des deux comités et discutés lors de la réunion du CHMP. (11,36)

✓ Adoption de l'avis du CHMP

Le CHMP a jusqu'au jour 210 du temps d'évaluation active pour adopter un avis sur la demande.

Le comité formulera une **recommandation sur l'opportunité d'accorder ou non une opinion positive à l'AMM** demandée pour un médicament, et dans l'affirmative, sur les conditions d'utilisation.

Il conviendra également du libellé des informations sur le produit, destinées aux professionnels de santé et aux patients - à savoir le RCP, l'étiquetage et la notice - et de toute donnée supplémentaire que l'entreprise est tenue de fournir après l'AMM du médicament. (11,36)

✓ Enregistrement de toute opinion divergente

La plupart du temps, les décisions du CHMP sont prises par consensus. Si un tel consensus ne peut être atteint, l'avis final du comité reflétera l'avis de la majorité.

Les opinions divergentes et le nom des membres qui les expriment sont joints à l'avis du comité et mentionnés dans le procès-verbal de la réunion. Les opinions divergentes sont ensuite publiées avec le rapport d'évaluation public.

Par ailleurs, à noter qu'il est possible pour le demandeur de faire appel et demander un réexamen de l'avis du CHMP, dans un délai de 15 jours à compter de la réception de la notification de l'avis, en précisant les motifs du recours. Cette revendication suit un processus et un calendrier bien établi. (11,36)

❖ De J210 à J237 : Revue linguistique

Suite à l'avis positif du CHMP le cas échéant, a lieu la phase de revue linguistique des informations concernant le produit.

L'ensemble des informations sur le produit constitue le QRD pour *Quality Review of Documents* et sont compilées en plusieurs annexes :

- Annexe I : résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- Annexe II : informations sur les fabricants et conditions d'AMM ;
- Annexe IIIA : informations d'étiquetage ;

- Annexe IIIB : notice aussi appelée information patient ;
- Annexe 127a, si applicable : sur les conditions ou restrictions concernant l'utilisation sécurisée et efficace du médicament à mettre en œuvre par les États membres.

La revue linguistique de l'information produit effectuée par le groupe QRD⁷, d'examen de la qualité des documents, permet de vérifier les traductions des annexes I, IIIA et IIIB au regard des annexes respectives en version anglaise ; version discutée et approuvée lors des phases d'évaluation de l'AMM.

La revue linguistique s'effectue elle aussi, selon un calendrier bien précis. (37,39)

✓ J+5 : de J210 à J215

Le demandeur d'AMM transmet à l'EMA les traductions des annexes I, IIIA et IIIB, respectivement le RCP, l'étiquetage et la notice, dans les 24 langues officielles de l'UE et de l'EEE. (37)

✓ J+19 : de J216 à J229

L'EMA transmet les traductions des annexes à chaque autorité de santé nationale, responsable de l'évaluation. Ces dernières ont jusqu'à J229, soit 14 jours, pour vérifier la qualité des traductions nationales par rapport aux annexes originales en anglais et pour transmettre leurs commentaires au demandeur, établi à la Maison-Mère, pour transmission aux filiales locales. (37,39)

En France, l'autorité de santé nationale est l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

✓ J+25 : de J230 à J235

Les filiales locales disposent alors de 5 jours pour préparer les traductions finales révisées, en tenant compte des commentaires et des exigences des autorités de santé locales.

Elles sont ensuite envoyées par chaque filiale locale, directement à l'EMA. (37)

✓ J+27 : de J235 à J237

Les versions finales des traductions des annexes sont évaluées par le groupe QRD.

L'EMA vérifie par la même occasion, si toutes les observations des États membres ont été prises en compte avant d'envoyer les traductions finales à la Commission Européenne (CE), accompagnées du rapport d'évaluation du CHMP. (37,39)

⁷ Le groupe QRD est un groupe de travail de l'EMA sur l'examen de la qualité des documents. Il a pour mission d'assurer la revue linguistique et d'élaborer les modèles d'informations sur le produit à l'usage des demandeurs et des titulaires d'AMM de médicaments à usage humain. (38)

❖ J277 : Décision de la Commission Européenne

L'EMA n'a d'autorité que pour rendre une recommandation à la Commission Européenne.

La Commission Européenne prend ensuite une décision finale, légalement contraignante, afin de conclure si le médicament peut être mis sur le marché de l'UE et de l'EEE.

La décision est publiée dans un délai maximum de 67 jours à compter de la réception de la recommandation de l'EMA, alors accompagnée du Rapport Européen Public d'Évaluation, aussi appelé EPAR⁸ pour *European Public Assessment Report*.

La Commission Européenne est donc l'entité d'autorisation pour tous les produits pharmaceutiques faisant l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée. Toutes ses décisions sont publiées dans le [Registre Communautaire](#) des médicaments à usage humain. (11) (Figure 5)

⁸ L'EPAR reflète les conclusions scientifiques des comités de l'EMA concernés à la fin du processus d'évaluation, en fournissant les motifs de l'avis du comité sur l'approbation ou non d'une demande d'AMM. (40)

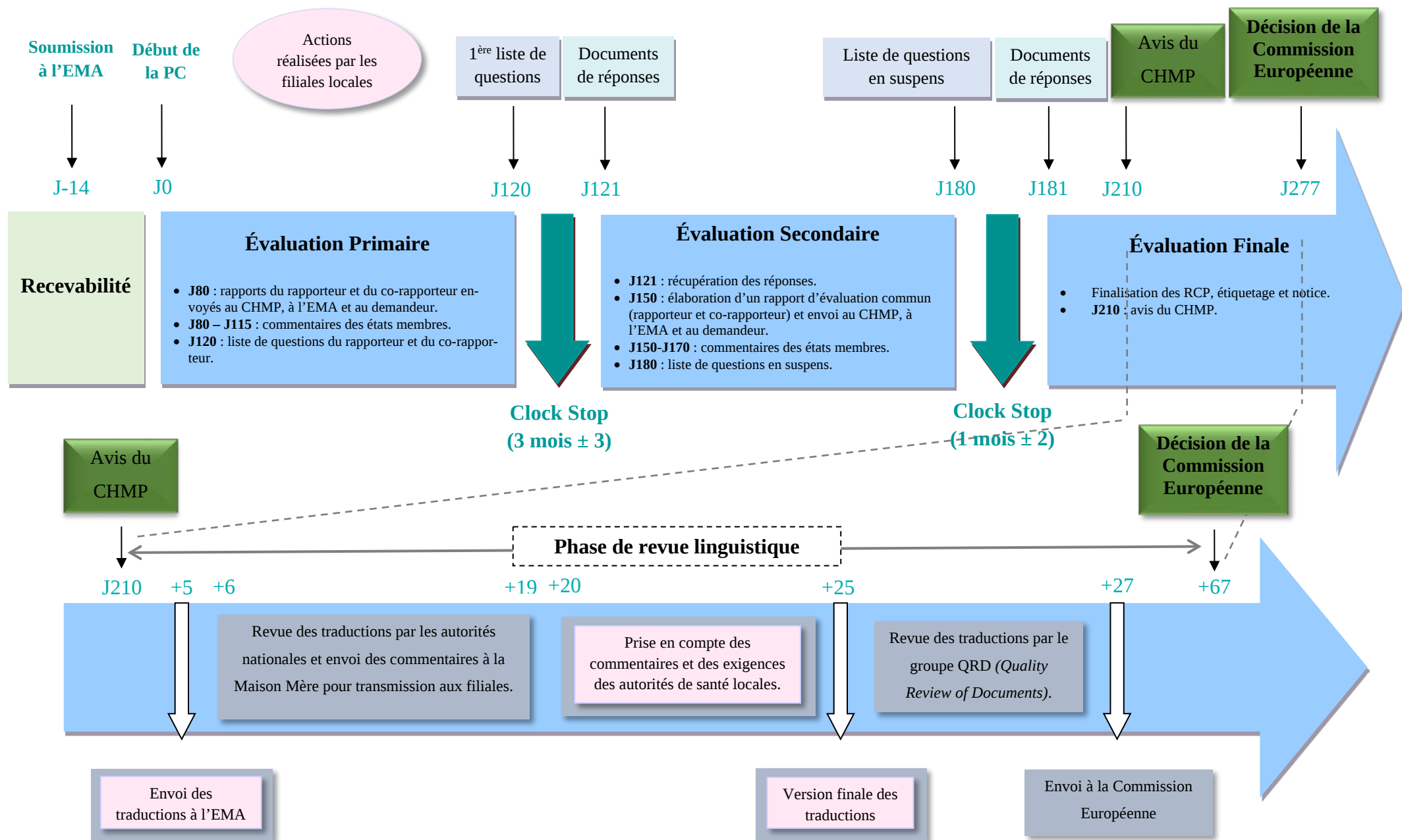


Figure 5 : Calendrier des étapes réglementaires d'une demande d'AMM par la procédure centralisée

ii. Instances & Acteurs dans la procédure centralisée

Tout au long de la procédure centralisée, comme détaillé plus haut dans la [partie 1.II.2.a.i](#), de nombreux acteurs sont rencontrés, tous ayant leurs spécificités et expertises.

❖ EMA - Agence Européenne des Médicaments

Fondée en 1995, l'**Agence Européenne des Médicaments**, usuellement appelée EMA pour *European Medicines Agency*, contribue à la **protection de la Santé Publique et de la Santé Animale au sein de l'Union Européenne mais aussi à plus grande échelle, dans le monde entier.** (41)

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE. Elle évalue les médicaments selon les normes scientifiques rigoureuses et fournit ainsi aux partenaires et aux parties prenantes, des informations indépendantes et scientifiquement fondées sur les spécialités pharmaceutiques.

Elle a une organisation en réseau dont les activités impliquent des milliers d'experts de toute l'Europe qui fournissent une expertise scientifique pour la réglementation des médicaments.

Ces experts européens, mis à disposition par les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE, travaillent en étroite collaboration avec l'EMA et forment plus de 30 groupes de travail. Ils peuvent être consultés par les comités scientifiques sur des questions scientifiques relatives à leur domaine de compétence particulier.

En effet, l'EMA dispose de 7 comités scientifiques qui évaluent les médicaments tout au long de leur cycle de vie : depuis les premières étapes de leur développement, en passant par l'AMM et jusqu'à la surveillance de leur sécurité post-AMM. (42)

Ces 7 comités de l'EMA sont cités ci-contre et dont seuls les plus pertinents pour le propos sont brièvement présentés : (43)

✓ CHMP - Comité des Médicaments à Usage Humain

Le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) remplace depuis mai 2004 l'ancien Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CPMP).

Le CHMP joue un rôle essentiel dans le processus d'AMM dans l'UE.

Dans la procédure centralisée, le CHMP est responsable de :

- Effectuer l'évaluation initiale des demandes d'AMM ;
- Évaluer les demandes de modification de l'information (DMI) aussi appelées *variations*, ou encore les extensions d'une AMM existante ;

- Examiner les recommandations du PRAC ;
- Recommander à la Commission Européenne l’octroi ou non d’une AMM pour un médicament, des modifications d’une AMM, sa suspension ou son retrait du marché.

De plus, le CHMP et ses groupes de travail **contribuent au développement et à la réglementation des médicaments**, en :

- Fournissant des avis scientifiques⁹ aux entreprises qui recherchent et développent de nouveaux médicaments ;
- Préparant des lignes directrices scientifiques et d’orientations réglementaires pour aider les industries pharmaceutiques à préparer les demandes d’AMM de médicaments à usage humain ;
- Coopérant avec des partenaires internationaux sur l’harmonisation des exigences réglementaires. (44)

✓ PRAC - Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance

La PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a été officiellement créée en 2012 pour **aider à renforcer le contrôle de la sécurité des médicaments dans toute l'Europe**, conformément à l’entrée en vigueur de la législation sur la pharmacovigilance (cf. [partie 1.II.2.a.iii](#)).

Ce comité est chargé d’évaluer tous les aspects de la gestion des risques des médicaments à usage humain, y compris :

- La détection, l’évaluation, la minimisation et la communication du risque d’effets indésirables, tout en tenant compte de l’effet thérapeutique du médicament ;
- La conception et l’évaluation des études de sécurité post-autorisation ;
- L’audit de pharmacovigilance.

La PRAC fournit des recommandations sur les questions relatives aux systèmes de pharmacovigilance et de gestion des risques, y compris sur le contrôle de leur efficacité. (45)

⁹ L’avis scientifique désigne le soutien et l’assistance précoces de l’EMA à une entreprise développant un médicament, sur les meilleures méthodes et plans d’étude pour produire des informations solides sur l’efficacité et la sécurité du médicament. (11)

✓ CAT - Comité des Thérapies Innovantes

Le CAT (*Committee for Advanced Therapies*) a été établi conformément au [Règlement \(CE\) n°1394/2007](#) sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) (cf. [partie 1.II.2.a.iv](#)) en tant que comité multidisciplinaire, rassemblant certains des meilleurs experts disponibles en Europe.

La principale responsabilité de ce comité est de préparer un projet d'avis sur chaque demande concernant les MTI soumises à l'EMA, avant que le CHMP n'adopte un avis final sur l'AMM du médicament concerné.

En outre, **le CAT a la qualité d'intervenir pour toute question scientifique relative aux MTI.** (46)

✓ PDCO - Comité des Médicaments Pédiatriques

Le PDCO (*Paediatric Committee*) a été créé conformément au [Règlement Pédiatrique](#), entré en vigueur en 2007, afin d'**améliorer la santé des enfants en Europe en facilitant le développement et la disponibilité de médicaments pour les enfants âgés de 0 à 17 ans.**

Le rôle principal de ce comité est d'évaluer le contenu des Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP), qui déterminent les études que les entreprises doivent réaliser chez les enfants lors du développement d'un médicament. (47)

✓ COMP - Comité des Médicaments Orphelins

Le COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) a été créé en 2000, conformément au [Règlement \(CE\) n°141/2000](#).

Le **COMP est responsable de l'évaluation des demandes du statut de médicament orphelin.** Cette désignation concerne les médicaments à développer pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies rares ou très graves.

Elle est donc l'entité compétente concernant toute question relative aux médicaments orphelins (cf. [partie 1.II.2.a.iv](#)). (48)

✓ HMPC - Comité des Médicaments à Base de Plantes

Le HMPC pour *Committee on Herbal Medicinal Products*.

✓ CVMP - Comité des Médicaments Vétérinaires

Le CVMP pour *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*.

En résumé, l'EMA

- Facilite le développement et l'accès aux médicaments ;

- Évalue les demandes d'AMM ;
- Surveille la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie ;
- Fournit des informations aux professionnels de santé et aux patients. (49)

❖ ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'autorité de santé nationale compétente en France, est l'ANSM qui est sous la tutelle du Ministère des Solidarités et de la Santé.

L'ANSM créée par la [loi du 29 décembre 2011](#) relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, remplace l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS).

En tant qu'institution de santé nationale, ses 2 missions centrales sont :

- D'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ;
- De garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. (50)

❖ CE - Commission Européenne

L'essence même de la **Commission Européenne (CE)** est de **défendre les intérêts de l'Union Européenne** dans son ensemble. (51)

Elle est dirigée par un groupe de 27 commissaires formant le « collège », où chaque commissaire est proposé par chacun des États membres de l'UE. (52)

Ensemble, ils décident de l'orientation politique et stratégique pour tous les pays membres de l'UE dans différents domaines d'action que sont : la stratégie et la politique, la législation, le budget et le financement, les relations internationales et enfin, la mise en œuvre des propriétés politiques. (53)

Plusieurs fonctions lui sont conférées :

- La proposition législative ;
- Des pouvoirs d'exécution exceptionnels ;
- Un statut de gardienne des traités.

Dans le secteur de la Santé, la Commission Européenne est l'entité d'autorisation de mise sur le marché pour tous les produits pharmaceutiques faisant l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée. (11)

iii. La Pharmacovigilance

Il est souvent répété que le médicament n'est pas un produit comme les autres.

La définition du médicament donnée par l'[article L5111-1 du Code de la Santé Publique](#), définit le médicament comme :

« 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. » (54)

De cette définition officielle, il est néanmoins intéressant de souligner le fait que cette définition ne relève pas de preuves scientifiques ; elle n'aborde donc pas les notions d'efficacité, de qualité ou de sécurité du médicament.

Il semblerait toutefois que la **définition populaire du médicament soit définie par sa fonction première**, qui idéologiquement, serait de **traiter ou de guérir un mal**. Cette pensée populaire fait écho à la première définition de la Santé de 1937 qui définit la Santé comme « une absence de maladie ou d'infirmité ».

Au vu de cette volonté commune et finalité première, **la sécurité du médicament paraît être une caractéristique élémentaire, voire triviale**.

Bien que la sécurité du médicament, tout comme la qualité et l'efficacité, ont été évaluées lors de la demande d'AMM, ces appréciations ont été effectuées sur la base d'études ne s'adressant qu'à un nombre restreint de patients sélectionnés (panel défini et choisi), souvent dans des conditions optimales de surveillance et pendant une durée limitée.

Après sa commercialisation, le médicament est prescrit beaucoup plus largement et des effets indésirables non connus et inattendus peuvent apparaître. Il est donc essentiel que la sécurité de tous les médicaments soit contrôlée tout au long de leur utilisation. (29)

Aussi, la législation européenne exige que chaque titulaire d'AMM, chaque autorité nationale compétente et l'EMA mettent en place un système de pharmacovigilance (PV). (55)

La pharmacovigilance est la surveillance, la prévention, l'évaluation et la gestion du risque d'effet indésirable¹⁰ lié aux médicaments quelles que soient les conditions d'utilisation, conformes ou non aux termes de l'AMM et quelles que soient les situations, y compris lors de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreurs médicamenteuses. (29)

La pharmacovigilance s'organise autour d'un système national dans le cadre d'une politique européenne. Le système de pharmacovigilance global de l'Union Européenne fonctionne grâce à la coopération entre les États membres de l'UE, l'EMA et la Commission Européenne. (29,55)

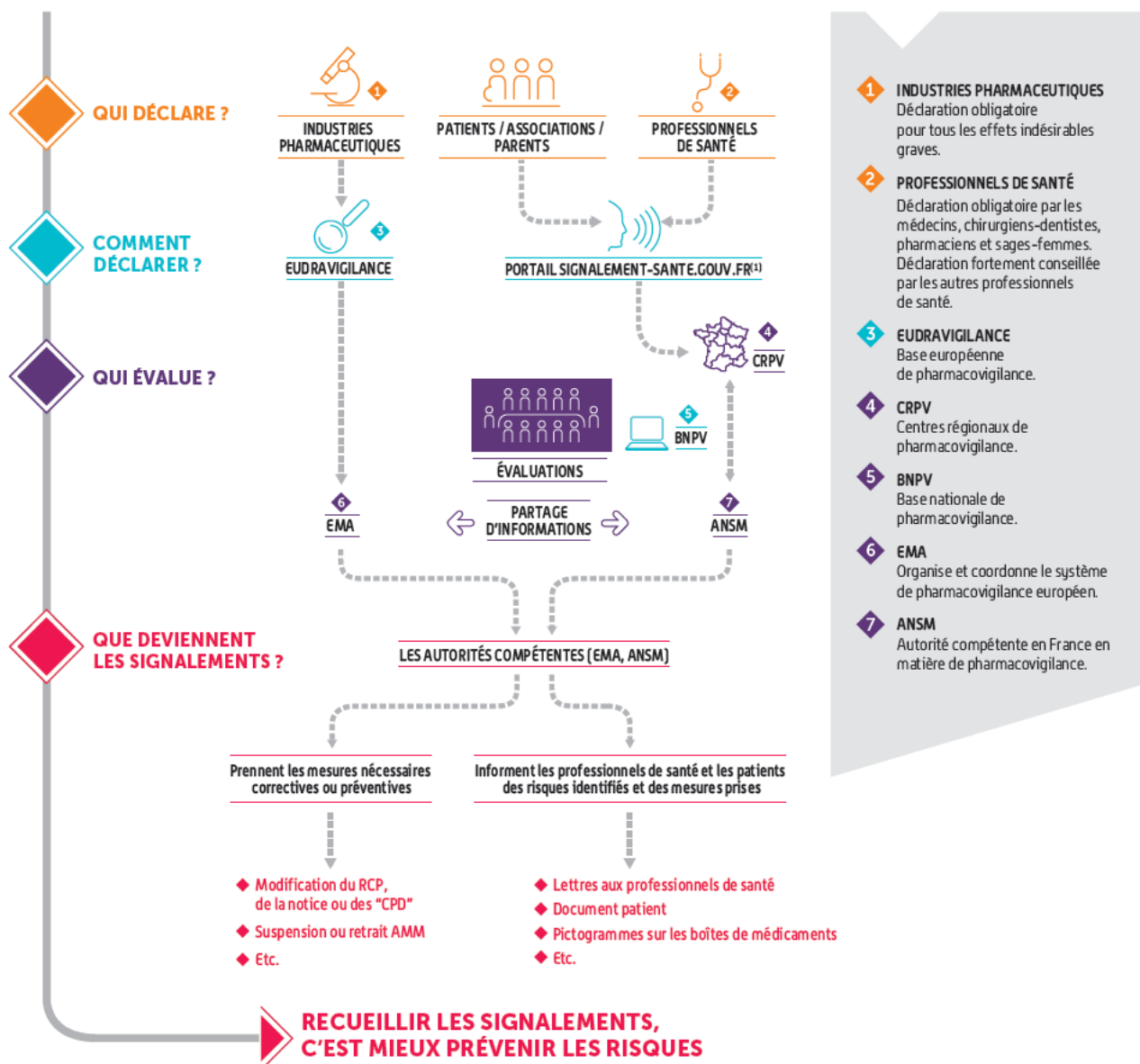
Le contrôle de la sécurité du médicament implique un certain nombre d'activités de routine, dont :

- L'évaluation de la manière dont les risques associés à un médicament seront gérés et surveillés une fois qu'il aura été autorisé, permise par le plan de gestion des risques (PGR) ;
- La surveillance continue des effets secondaires suspects signalés par les patients et les professionnels de santé, identifiés dans de nouvelles études cliniques ou signalés dans des publications scientifiques ;
- L'évaluation régulière des rapports soumis par la société titulaire de l'AMM sur la balance bénéfices / risques d'un médicament dans la vie réelle.
 - Il s'agit de rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) de suivi du médicament, remis tous les 6 mois pendant les deux premières années de la vie du médicament, puis tous les ans pendant les trois années suivantes et enfin, tous les 5 ans tant que ce dernier est commercialisé ;
- L'évaluation de la conception et des résultats des études de sécurité post-autorisation qui étaient requises au moment de l'autorisation. (30)

Le système français de pharmacovigilance repose sur le principe de la notification spontanée : tout acteur impliqué dans le système de soins, du professionnel de santé en passant par le patient lui-même, aux associations de patients, notifie dans les meilleurs délais ce qu'il pense être un effet indésirable.

Par ailleurs, et par définition éthique, la pharmacovigilance est un devoir et une obligation pour les médecins, les pharmaciens et les sages-femmes. (29) (Figure 6)

¹⁰ Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, connue ou non, quelles que soient les conditions d'utilisation. (29)



(1) Les déclarations peuvent également être effectuées par téléphone, courrier ou message électronique auprès des CRPV.

Figure 6 : Pharmacovigilance - déclaration & suivi des effets indésirables d'un médicament (56)

iv. Deux statuts à part

❖ Les médicaments orphelins

C'est à partir des années 1980 qu'aux Etats-Unis, que sont apparues les notions de maladies orphelines et de médicaments orphelins. En Europe, la réglementation s'est également adaptée et la désignation de médicament orphelin est entrée dans la réglementation en 2000.

Ainsi, un **médicament est dit « orphelin »** lorsqu'il est destiné au **traitement de maladies rares**, qui elles-mêmes se caractérisent par une **prévalence de moins de $\frac{5}{10\,000}$ personnes**.

En ce sens, un médicament est désigné « orphelin », lorsque :

- Il répond à une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de $\frac{5}{10\,000}$ personnes ;
- Il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament ne soit viable au vu des coûts d'investissement liés à la recherche et au développement du produit ;
- Il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été validée, puis, autorisée. (57,58)

Or, il importe, pour des raisons éthiques et morales, que les **patients souffrant d'affections rares** puissent **bénéficier de la même qualité de traitement que les autres**.

L'Union Européenne a ainsi introduit une loi - [Règlement \(CE\) n° 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins](#) - visant à inciter les industries pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie à développer ce type de traitement. (59)

Ce règlement est une adaptation de la procédure d'enregistrement centralisée permettant alors de tenir compte des spécificités des maladies rares : nombre de malades très réduit, absence de critères de jugement antérieurement validés et connaissance de la maladie en évolution, méthodologie des essais cliniques différente car au regard de la gravité des pathologies concernées et pour des raisons éthiques évidentes, les essais cliniques ne peuvent s'effectuer selon les critères de référence qui sont en double-aveugle et *versus* placebo ou traitement standard et enfin, prise en compte de comparateurs peu applicables puisque par définition, il n'en existe pas.

Une première évaluation est faite par l'EMA via le Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP) qui donne son avis. Si cet avis est positif, il est soumis à l'évaluation de la Commission Européenne, qui prend la décision finale.

Un médicament peut être désigné orphelin à tout moment de son développement : au stade préclinique, clinique ou juste avant la demande d'AMM.

En outre, les maladies rares sont par définition des affections si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas équilibré par les ventes escomptées du produit.

Du fait de la réticence de l'industrie pharmaceutique à développer un tel médicament dans les conditions normales du marché, il existe des mesures d'incitation au développement de médicaments orphelins, comme l'assistance à l'élaboration de protocoles pour les promoteurs, une exclusivité commerciale supplémentaire de 2 ans, ou encore la réduction de redevances dans certains cas. (57,58)

❖ Les médicaments de thérapie innovante (MTI)

De leur nom anglais *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP), communément appelés **Médicaments de Thérapie Innovante** (MTI) en français, constituent une voie vers l'innovation thérapeutique.

Cette classe thérapeutique a été introduite dans les textes français dès 1996. Dans un souci d'harmonisation du cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne et dans le but de promouvoir ces nouvelles approches thérapeutiques, en [2004](#) et en [2007](#), sont respectivement apparus la directive européenne et le règlement européen relatifs aux médicaments de thérapie innovante. (60,61)

Ces textes européens ont alors imposé de revoir les définitions ainsi que les bases réglementaires du cadre national. Initialement, des produits considérés par les textes français comme des préparations de thérapie cellulaire ou encore des préparations de thérapie génique, sont depuis, inclus sous la définition unique de médicaments de thérapie innovante. (62)

Le règlement de 2007 - [Règlement \(CE\) N°1394/2007 du Parlement Européen et du Conseil du 13 novembre 2007](#) - définit les médicaments de thérapie innovante comme étant des médicaments à usage humain, dont l'**activité repose sur des produits issus de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, ou de l'ingénierie tissulaire** ; une quatrième composante de cette définition sont les médicaments combinés de thérapie innovante qui associent un médicament de thérapie innovante avec un dispositif médical. (61)

L'enregistrement de ces produits innovants s'effectue obligatoirement dans le cadre d'une procédure centralisée d'AMM, comme explicité dans la [partie 1.II.2.a.i](#) de cette thèse.

Une particularité pour ces médicaments de thérapie innovante, du fait du faible recul sur ces produits, est l'introduction par le règlement d'exigences applicables après l'AMM. Ces impératifs consistent en un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables ainsi qu'une gestion adaptée des risques. L'objectif est de mettre en place les conditions nécessaires au recueil d'informations en continu et dans la pratique réelle, permettant ainsi de s'assurer que le produit présente bien une balance bénéfice / risque favorable.

Afin de faciliter, stimuler et inciter la recherche et le développement de ces nouvelles approches, il a été mis en place plusieurs dispositifs d'aide au développement du produit, comme par exemple des procédures de qualification des nouvelles technologies et méthodologies de l'EMA, une rencontre avec l'*Innovative Task Force*¹¹ (ITF) de l'EMA à un stade précoce du développement, ou encore la possibilité d'avis scientifiques européens.

Au niveau français, il a également été mis en place un dispositif d'accompagnement de l'innovation et des avis scientifiques auprès de l'ANSM. Dans le cadre d'essais cliniques réalisés uniquement en France, il est possible de réaliser une procédure de pré-soumission d'essai clinique, durant laquelle l'ANSM offre un cadre similaire de pré-évaluation et de concertation préalable au dépôt officiel de la demande.

Toujours dans cette optique de promouvoir ces solutions thérapeutiques, le règlement européen au-delà de consolider les stratégies de développement et d'optimiser la qualité pharmaceutique par les dispositifs d'aide au développement, a permis la mise en place de mesures incitatives, notamment via la réduction des taxes qui rendent plus simple et moins coûteux, l'accès à des avis scientifiques et à l'AMM pour les médicaments de thérapie innovante. (62)

b) Cas particuliers : procédures EMA

i. Procédures EMA favorisant le développement

❖ MAPPs ou Medicines Adaptive Pathways to Patients

MAPPs de son nom en anglais, désigne les voies alternatives d'accès aux médicaments pour les patients.

Ce projet lancé en 2014, est un **concept scientifique** pour le **développement de médicaments et la production de données**, qui concilie alors le cadre réglementaire actuel avec cette volonté de promouvoir la Santé Publique ainsi que l'accès précoce aux nouvelles innovations médicamenteuses pour les patients jusqu'ici en échec thérapeutique ; et ce, **grâce aux avancées scientifiques et technologiques**.

¹¹ L'*Innovative Task Force* est un groupe de travail de l'EMA multidisciplinaire, comprenant des compétences scientifiques, réglementaires et juridiques. Il permet de fournir un soutien et un dialogue précoce de l'EMA aux candidats sur les aspects innovants du développement des médicaments. (63)

Pour ce faire, le programme MAPPs est basé sur 3 grands principes :

- Le développement par étapes, en commençant par une population restreinte de patients et ensuite, confirmer la balance bénéfice / risque du produit à la suite de l'approbation de l'AMM conditionnelle (cf. ultérieurement [partie 1.II.2.b.ii](#)), pour enfin, élargir l'indication à l'ensemble de la population concernée ;
- La collecte de données d'utilisation de vie réelle ;
- L'implication précoce des Organismes d'Évaluation des Technologies de Santé¹² (HTA, *Health Technology Assessment bodies*), des payeurs pour toutes les parties prenantes impactées par l'incertitude résiduelle, des industriels, des professionnels de santé mais aussi des patients.

Par cet outil et ces avancées, il est désormais possible de comprendre les maladies de manière globale et d'identifier les patients qui répondraient à un traitement spécifique, notamment grâce à l'utilisation d'outils de stratification validés, comme par exemple avec les biomarqueurs où les patients les plus susceptibles de répondre au traitement en question peuvent être présélectionnés.

Ces progrès permettent donc aux industriels de concevoir des essais cliniques plus ciblés et de les mener de manière plus efficiente ; le tout, en cherchant à obtenir, *a minima*, le même niveau de preuve.

Toutefois, de nos jours où les patients s'attendent à un accès de plus en plus rapide aux nouvelles thérapeutiques, **l'environnement réglementaire reste irréfutablement en retard sur l'évolution de la Science et de la Technologie.**

Le projet *Adaptive Pathways* est une des solutions possibles à cette problématique, en permettant non seulement d'accélérer l'accès des patients aux traitements essentiels, mais aussi d'accroître leurs chances de succès puisque les traitements seraient administrés aux patients les plus susceptibles d'y répondre.

Ce projet a pris fin en 2016. La conclusion de l'EMA par rapport à ce projet, est que cet outil reste une solution permettant de mettre à disposition les médicaments prometteurs pour lesquels il demeure un besoin médical non couvert. Néanmoins ce projet est encore inabouti et est un concept en cours d'élaboration.

¹² Le HTA évalue l'efficacité relative du nouveau médicament par rapport aux médicaments existants. (30)

L'EMA a identifié quelques réflexions intéressantes pour l'amélioration de ce programme :

- Une participation accrue des patients à l'avenir facilitera la sélection des candidats pour lesquels il est particulièrement souhaitable d'accélérer l'accès, fournira des indications sur la faisabilité et les aspects éthiques et soutiendra l'inscription aux essais.
 - Il faudrait solliciter l'avis des professionnels de santé sur la faisabilité de la mise en œuvre des registres de patients dans la pratique clinique et sur le contrôle de la prescription.
 - Le défi demeure d'identifier des stratégies méthodologiquement robustes de collecte de données de vie réelle pour appuyer l'évaluation de l'efficacité et de l'efficacité du médicament.
- (64)

Le programme MAPPs semble donc être une alternative prometteuse pour répondre aux enjeux de notre système de soins ; la clef étant de collaborer pour faciliter et accélérer la disponibilité des nouvelles thérapeutiques de manière proactive. (65)

❖ **PRIME ou PRIority MEdicines**

Le développement d'innovations demeure un défi, tant sur le point scientifique que sur le point réglementaire. Pour tenter de relever ce challenge, le programme **PRIME a été lancé en 2016** à l'initiative de l'EMA et vise à **renforcer le soutien au développement de médicaments dits prioritaires** ; sont donc concernés par ce dispositif, les **médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ciblant un besoin médical non couvert**. (66)

Parce qu'il semble essentiel de consulter précocement les autorités de santé afin de s'assurer que les données du médicament soient produites conformément aux normes requises pour l'approbation réglementaire et l'accès au marché de ce produit, le programme volontaire PRIME repose sur une **interaction renforcée et un dialogue précoce entre l'EMA et les entreprises développant des médicaments prometteurs**. Ce soutien précoce et proactif de l'EMA permet d'optimiser les plans de développement afin de produire des données fiables sur les avantages et risques du médicament et ainsi ouvrir la voie à une évaluation accélérée, pour qu'*in fine*, les patients puissent bénéficier au plus tôt des traitements. (67)

Le programme PRIME s'appuie sur le cadre réglementaire existant et les outils déjà disponibles tels que les avis scientifiques et l'évaluation accélérée.

La Santé pour tous étant une priorité pour l'EMA, ce programme PRIME s'adresse à toute entreprise développant des thérapeutiques prometteuses.

En effet, alors que le dispositif PRIME est usuellement sollicité sur la base de données cliniques préliminaires, les micro-, petites et moyennes entreprises peuvent quant à elles, présenter leur demande plus tôt, sur la base de données non cliniques satisfaisantes et de données de tolérance issues des premiers essais cliniques. Ayant alors moins d'expérience du cadre réglementaire, ces mêmes entreprises bénéficieront d'avis scientifiques et de conseils réglementaires de façon plus prématurée et pourront de plus, demander une dérogation pour les exempter des redevances des avis scientifiques.

De la même manière que pour les médicaments orphelins, la confirmation d'éligibilité du médicament à une évaluation accélérée peut être reçue par les demandeurs, dès la phase de développement clinique de la molécule. (66)

ii. Procédures EMA d'accès précoce

❖ Évaluation accélérée : *Fast track*

L'objectif de cette procédure *Fast Track* est de **réduire le délai d'examen d'une demande d'AMM** pour les **médicaments présumés d'un intérêt majeur pour la Santé Publique**.

Toutefois, de la même façon qu'il n'existe pas de définition consensuelle d'une innovation thérapeutique, il n'existe pas non plus de définition unique de ce qui constitue un intérêt majeur en matière de Santé Publique. Le demandeur doit le justifier au cas par cas, par des arguments à l'appui de l'allégation selon laquelle le médicament introduit de nouvelles méthodes thérapeutiques ou améliore les méthodes existantes, répondant ainsi dans une large mesure aux besoins non satisfaits les plus importants en matière de maintien et d'amélioration de la Santé Publique.

De ce fait, **en comparaison aux 210 jours théoriques** d'évaluation dans le cadre de la procédure centralisée, le CHMP peut réduire son **évaluation à une durée de 150 jours**, voire moins, si le demandeur fournit des justifications suffisantes.

Toute demande d'évaluation accélérée doit être introduite au moins 2 à 3 mois avant le dépôt de la demande d'AMM. Cependant, l'EMA recommande fortement aux candidats de demander une réunion préalable, de 6 à 7 mois avant le dépôt. Lors de cette réunion, ils peuvent discuter de leur proposition d'évaluation accélérée avec l'Agence et les rapporteurs du CHMP et de tout autre comité concerné, tel que le Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC) ou le Comité des Thérapies Innovantes (CAT). Ils peuvent donc présenter l'ensemble des données et le plan de gestion des risques (PGR) qu'ils ont l'intention d'inclure dans leur demande.

La confirmation d'admissibilité de la molécule à une évaluation accélérée peut désormais être reçue par les demandeurs, dès la phase de développement clinique de la molécule. (68)

❖ Procédure d'enregistrement accélérée : AMM conditionnelle

L'**AMM conditionnelle** est une procédure européenne permettant de **soutenir le développement de médicaments qui répondent à un besoin médical non couvert** pour les patients.

Dans l'intérêt de la Santé Publique, le demandeur peut se voir accorder une AMM conditionnelle pour un médicament, lorsque **les avantages d'une disponibilité immédiate l'emportent sur le risque de disposer de données moins complètes que celles normalement requises**.

En ce sens, il apparaît évident que les thérapeutiques éligibles à cette procédure spécifique soient les thérapeutiques destinées au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies gravement invalidantes ou de celles constituant un danger de mort, aux thérapeutiques destinées à être utilisées dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la Santé Publique dûment reconnues, soit par l'OMS, soit par la Communauté dans le cadre de la [décision n° 2119/98/CE du Parlement Européen et du Conseil du 24 septembre 1998](#) concernant les maladies transmissibles, et enfin, aux thérapeutiques désignées comme médicaments orphelins. (12)

L'AMM conditionnelle peut donc être accordée à un médicament par le CHMP, seulement si ce dernier estime que toutes les conditions suivantes peuvent être remplies :

- Que la balance bénéfice / risque du médicament soit positive ;
- Que le demandeur soit en mesure de fournir des données complètes par la suite ;
- Que le besoin médical non satisfait soit couvert ;
- Que les avantages pour la Santé Publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emportent sur les risques liés à la nécessité de disposer de données supplémentaires.

Une fois l'AMM conditionnelle octroyée, les données complètes seront à générer et à fournir après l'autorisation, dans un délai convenu avec l'EMA. Cette AMM conditionnelle est alors délivrée pour 1 an, renouvelable, sinon elle sera convertie en AMM usuelle, qui elle est valide pour 5 ans, renouvelable indéfiniment, si les conditions le permettent.

Bien que l'AMM conditionnelle ait été reconnue comme un outil essentiel pour garantir la mise sur le marché rapide des médicaments pour lesquels le besoin médical n'est pas couvert, il n'en reste pas moins que son application soit encore améliorable. En particulier, un dialogue précoce et la préparation en temps utile des demandes conditionnelles pourraient favoriser une évaluation et une production rapides des données requises après l'autorisation, et des actions supplémentaires pourraient être mises en place pour cibler les domaines thérapeutiques qui, jusqu'ici, n'ont pas réussi à appliquer cet outil réglementaire. (69,71)

iii. Programme d'usage compassionnel - *compassionate use program*

L'**usage compassionnel** est une **dérogation exceptionnelle** permettant aux **patients de bénéficier d'un médicament non autorisé**.

En effet, sous certaines conditions, les **produits en cours de développement** peuvent être mis à disposition de groupes de **patients atteints d'une maladie** pour laquelle **il n'existe pas de traitements autorisés satisfaisants** et pour qui, **l'inclusion dans les essais cliniques en cours n'est pas possible**.

Comme dit précédemment, pour être éligible à ce programme plusieurs conditions doivent être satisfaites, comme par exemple le fait que le médicament doit néanmoins faire l'objet d'essais cliniques ou d'une demande d'AMM et que le patient doit souffrir d'une maladie potentiellement mortelle, persistante ou gravement invalidante.

L'EMA fournit des recommandations par l'intermédiaire du CHMP, mais celles-ci ne constituent en rien un cadre juridique. **Ce dispositif d'usage compassionnel est coordonné et mis en œuvre par les États membres de l'Union Européenne, qui établissent chacun leurs propres règles et procédures.** (72)

En France, l'utilisation de médicaments dans une indication ne disposant pas d'AMM ou d'extension d'indication, relève de la réglementation des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).

Les ATU font l'objet d'une plus ample présentation par la suite (cf. [partie 2](#)).

3) Délai d'accès & Disponibilité des médicaments

Quelles que soient les voies utilisées, la finalité pour l'industriel est l'obtention d'une AMM pour son innovation médicamenteuse.

Une fois l'obtention de l'AMM qui signe donc la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit pharmaceutique destiné à améliorer la santé du patient, le produit n'est cependant généralement pas encore disponible sur le marché.

Il y a en effet, en fonction des pays, un **temps de latence pour l'accessibilité du médicament**, dû aux délais nécessaires d'accès au marché et de disponibilité du produit pharmaceutique. (73)

a) Délai d'accès des médicaments

Le **délai d'accès au marché** est mesuré par le **nombre de jours qui s'écoulent entre la date de l'AMM et le jour correspondant à la mise à disposition du produit sur un marché**.

Cet indicateur de l'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), contrairement à celui de la Commission de la Transparence (cf. [partie 1.II.4.d.i](#)), prend en compte tous les délais, que ce soit ceux attribués aux industries pharmaceutiques ou ceux attribués aux autorités de santé.

De ce fait, en plus des délais d'évaluation des autorités de santé nationales pour convenir du prix et du remboursement du médicament, sont aussi pris en compte les *clock-stops* ; temps nécessaires pour préparer la soumission au regard des réglementations nationales en vigueur ou permettant de fournir des informations supplémentaires au cours du processus.

Les valeurs médianes des délais d'accès aux marchés européens publiés par l'EFPIA, varient entre 46 jours pour l'Allemagne, pays pour lequel le médicament est accessible sur le marché au lendemain de la décision de la Commission Européenne d'octroi de l'AMM, à 969 jours pour la Serbie, avec une médiane européenne à 369 jours. La valeur médiane d'accès au marché en France est, quant à elle, de 457 jours. (Figure 7)

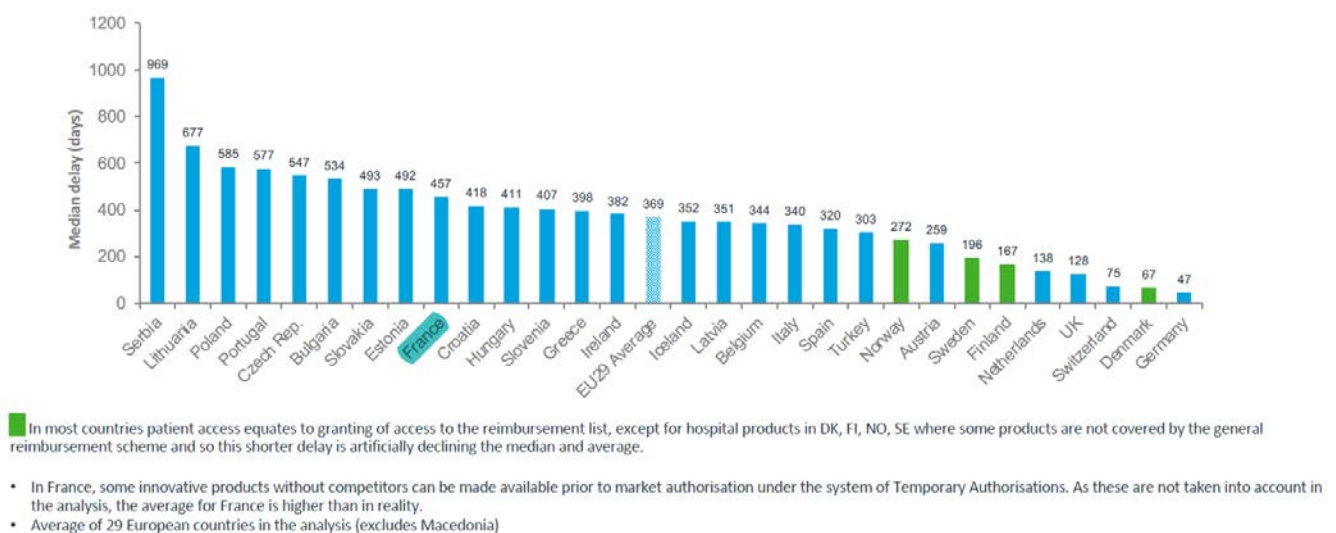


Figure 7 : Médianes des délais d'accès aux marchés européens des médicaments

Sur les 28 pays membres de l'Union Européenne, en termes de délai moyen d'accès au marché, la France se place en 21^{ème} position, avec un délai moyen d'accès au marché français d'environ 500 jours pour ses 23 médicaments mis à disposition en 2017. (Figure 8)

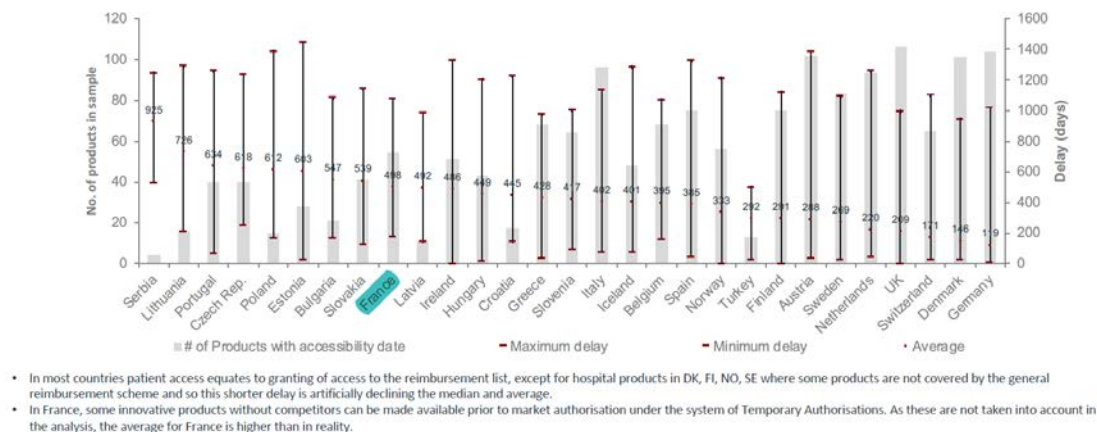


Figure 8 : Délai moyen, minimum et maximum d'accès aux marchés européens des médicaments

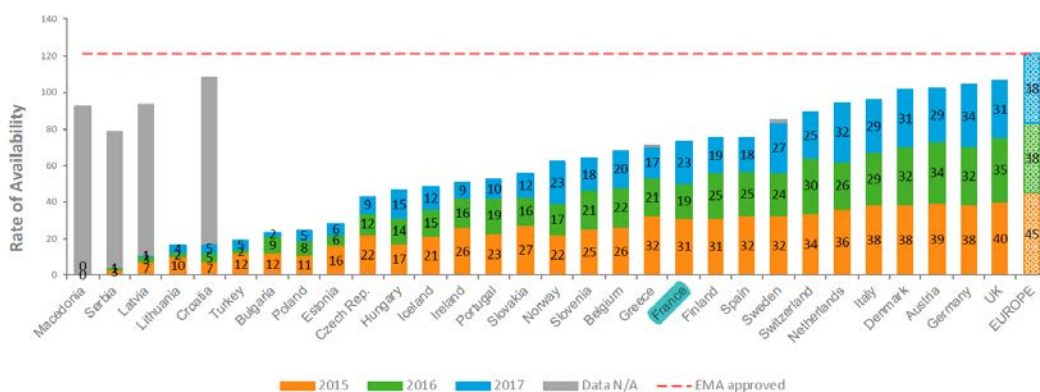
La France affiche un accès au marché parmi les moins rapides d'Europe.

b) Disponibilité des médicaments

D'après le rapport publié par l'EFPIA de 2018, sur le cumul des années 2015, 2016 et 2017, 121 produits pharmaceutiques ont obtenu l'AMM européenne.

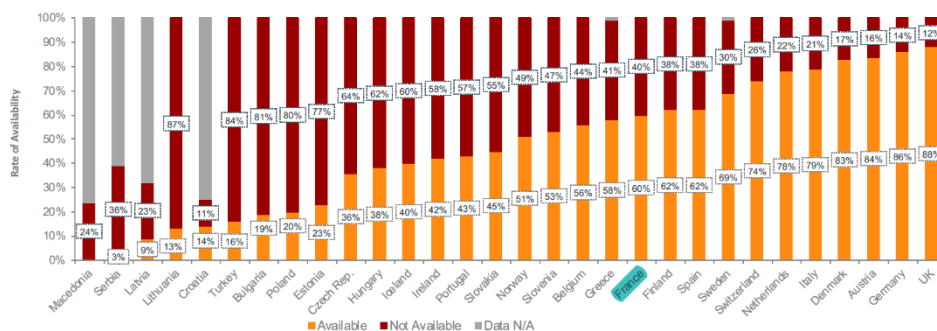
Sur ces 121 médicaments, seuls 73 ont été disponibles sur le marché français, ce qui place la France en 11^{ème} position, avec un taux de disponibilité des médicaments de 60 %.

A contrario, le Royaume-Uni arrive en première position avec 88 % de disponibilité soit 106 médicaments disponibles, puis l'Allemagne avec 86 % de disponibilité soit 104 médicaments disponibles et l'Autriche en 3^{ème} position avec 84 % de disponibilité soit 102 médicaments disponibles, chacun sur leur marché respectif. (Figure 9 et Figure 10) (74)



Data N/A : les données ne sont pas fournies par les associations (les entreprises n'ont pas envoyé de données ou ne sont pas membres de l'association)

Figure 9 : Nombre de médicaments disponibles sur les marchés européens (74)



Data N/A : les données ne sont pas fournies par les associations (les entreprises n'ont pas envoyé de données ou ne sont pas membres de l'association)

Figure 10 : Taux de disponibilité des médicaments sur les marchés européens (74)

Cette analyse de l'EFPIA met en lumière une **disponibilité** ainsi qu'un **délai d'accès au marché des médicaments longs en France**, comparés aux pays européens de puissance économique comparable.

Qui plus est, il semblerait que ces deux constats soient inhérents à notre système de soins.

4) L'accès au marché français des médicaments innovants

a) La France, tout un contexte

i. Deux types de marché en France

Il existe deux types de marché en France, le **marché non remboursable** sur lequel l'individu est un acheteur isolé et le **marché remboursable** sur lequel la dépense est socialisée par le mécanisme d'assurance, financé par les services publics de l'État via l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Pour en avoir une mesure, la dépense courante de santé¹³, au sens français, qui comprend toutes les dépenses courantes engagées par les financeurs publics et privés pour la fonction santé, s'établit à 275,9 milliards d'euros en 2018, soit 11,7 % du Produit Intérieur Brut (PIB).

Au niveau des systèmes à dominantes assurantielle, la France se retrouve en première position, avec pas moins de 75 % de l'ensemble des dépenses de santé couvertes par les régimes d'Assurances Maladies obligatoires, soit 206,9 milliards d'euros pris en charge par la Sécurité Sociale. (Figure 11) (75)

¹³ La dépense de santé est dite « courante » car elle n'intègre pas les dépenses d'investissement en capital des établissements de santé et des professionnels libéraux.

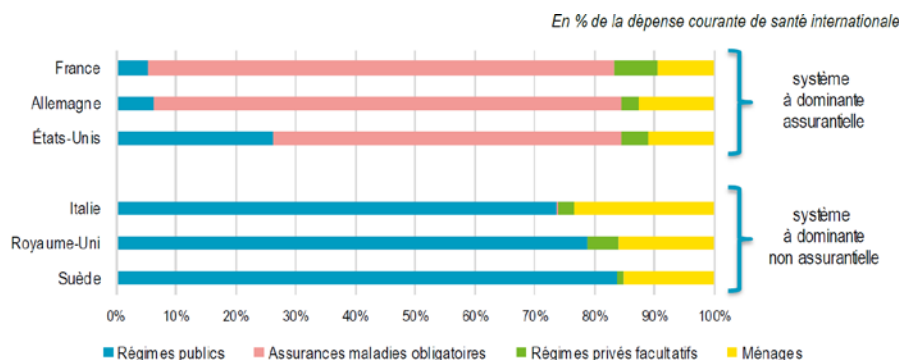
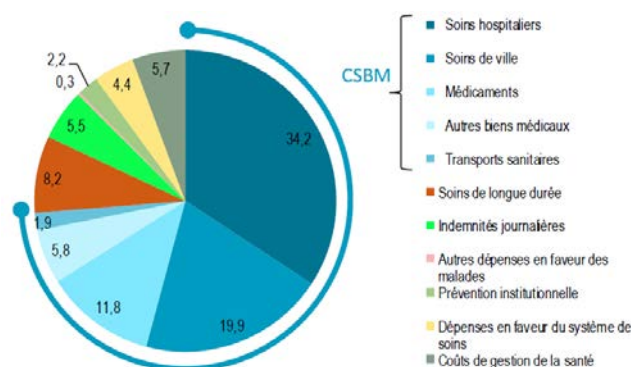


Figure 11 : Comparaison internationale du financement des dépenses de santé en 2017 (75)

Parmi ces dépenses de santé, la part du médicament prévaut à 11,8 % de ces dépenses. En 2018, le médicament représente donc 32,7 milliards d’euros de dépenses de santé. (Figure 12) (75)



CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

Figure 12 : Structure de la dépense courante en 2018 (75)

Le **caractère « universel » du système de santé français**, parfois envié, en fait de réputation, l’un des meilleurs systèmes de santé au monde. En effet, le système de soins français **repose sur un pilier essentiel qu’est l’égal accès aux soins pour tous les citoyens.** (76)

ii. Un contexte budgétaire contraint en France

Bien que notre système de santé soit, de réputation, l’un des plus performants au monde, il est confronté à de nouveaux défis : les progrès technologiques, l’entrée du numérique dans le monde de la Santé, les avancées scientifiques, l’apparition de nouvelles thérapeutiques, le vieillissement de la population ou encore l’explosion des maladies chroniques.

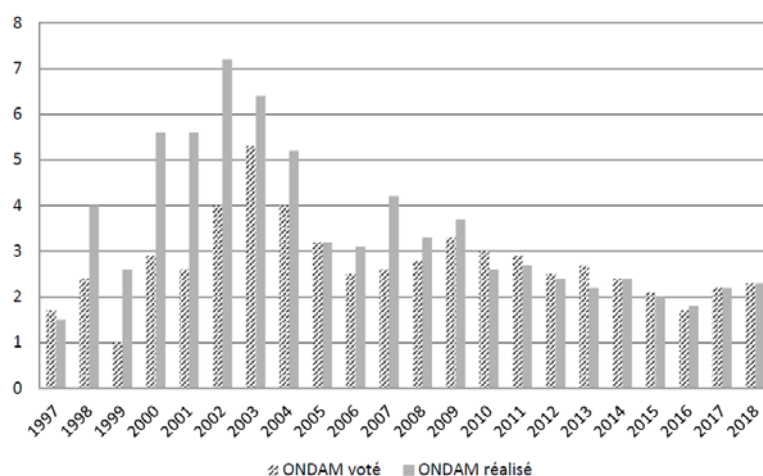
Toutes ces évolutions ont considérablement modifié nos besoins et nos approches en matière de soins et représentent autant de défis pour adapter **un système de santé à bout de souffle. L’enjeu étant de moderniser notre système de santé** qui doit pouvoir s’adapter aux problématiques de notre temps.

Actuellement, notre système de soins fait face à un paradoxe : notre système de santé est sans cesse soumis à des tensions financières croissantes, alors qu'il y a une hausse naturelle des dépenses de santé, inhérente notamment aux progrès scientifiques et technologiques qui engendrent des innovations thérapeutiques aux coûts de plus en plus élevés, au vieillissement de la population et à l'explosion des maladies chroniques. (77)

Afin de réguler ses dépenses de santé, le Gouvernement fixe chaque année dans son projet de budget de la Sécurité Sociale, un **Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie**, l'ONDAM¹⁴. (78)

La vocation de cet outil est de **contenir la progression des dépenses de santé dans un cadre soutenable pour les finances publiques, condition d'un équilibre durable de notre système de protection sociale et de notre modèle de prise en charge solidaire des soins.**

Pour autant, le constat d'un ONDAM qui d'année en année a une certaine tendance à se resserrer, et ce, dans un contexte où les dépenses de santé tendent largement à s'envoler, des interrogations s'élèvent de la part des acteurs de santé, sur la finalité même de cet outil à allier pilotage budgétaire de la dépense de santé et accompagnement de la nécessaire transformation de notre système de soins. (Figure 13)



Source : Commission des affaires sociales, à partir des données de la direction de la sécurité sociale (DSS) et des comptes de la sécurité sociale

Figure 13 : L'ONDAM voté et l'ONDAM réalisé depuis 1997 (en % d'évolution) (79)

Depuis 2010, l'ONDAM voté a été systématiquement respecté.

¹⁴ L'ONDAM est un outil créé en 1996, destiné à maîtriser les dépenses de l'Assurance Maladie. Il s'agit de l'objectif à ne pas dépasser en matière de soins de ville, d'hospitalisation et de médico-social. Il est fixé chaque année par la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS). (78)

Toutefois, le respect du cadre émis par l'ONDAM, nécessite la mise en jeu de très fortes tensions financières, s'exprimant par des restrictions pécuniaires et organisationnelles. Ces restrictions mettent alors en péril le développement d'innovations médicamenteuses, nécessaires à la transformation de notre système de santé, devenu inadapté. (Figure 13) (79)

L'accessibilité du médicament, excessivement longue en France par rapport à celle de ses voisins européens de puissance économique comparable, est le reflet de la contradiction douloureuse, entre la volonté première en France que tout citoyen ait un accès égal à la Santé et des mesures budgétaires en santé toujours plus restrictives.

Pour compenser cette latence, il existe notamment en France un programme permettant aux médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, d'accéder au marché français de façon précoce : le programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation, unique à la France, est une concrétisation de cette volonté (cf. ultérieurement [partie 2](#)).

b) Circuit général d'obtention du remboursement & du prix

Une fois l'AMM octroyée, toute innovation doit faire l'objet d'une évaluation pour déterminer son taux de remboursement et son prix, respectivement expertisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). (80) (Figure 17)

i. Taux de remboursement du médicament

Pour qu'un médicament soit pris en charge par le système de solidarité nationale, il doit être inscrit sur une liste positive¹⁵ établie après avis d'une commission scientifique indépendante, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS. (Figure 16)

L'évaluation scientifique et médico-économique de la CT, s'appuie sur 2 critères :

- L'évaluation du Service Médical Rendu (SMR)
- L'évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui participe également à la fixation du prix du médicament remboursable.

Cette évaluation porte aussi bien sur les nouveaux médicaments que les extensions d'indications de médicaments déjà sur le marché.

¹⁵ Il existe 2 listes de médicaments remboursables : l'une pour les médicaments inscrits au remboursement dans les pharmacies de ville (liste Sécurité Sociale) et l'autre pour les médicaments pris en charge à l'hôpital (liste d'agrément aux Collectivités). (81)

Le **délai moyen de traitement** des demandes d'inscription en 2019 par la CT, est de **109 jours** d'évaluation active. (82)

❖ Évaluation du SMR

Le **SMR** fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et au Ministère chargé de la Santé pour **justifier de la prise en charge ou non des médicaments par la solidarité nationale**.

Ce SMR prend en compte plusieurs aspects, dont :

- La gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ;
- Les données propres au médicament lui-même, dans une indication donnée :
 - o Efficacité et effets indésirables ;
 - o Caractère préventif, curatif, symptomatique ;
 - o Place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles ;
 - o Intérêt pour la Santé Publique : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical et réponse, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.

En fonction de l'appréciation de ces éléments, la CT attribue un niveau de SMR au médicament. (Figure 14)

➤ Intérêt clinique – SMR		➤ Taux de remboursement
• Important	Avis favorable au remboursement	65 %
• Modéré		30 %
• Faible		15 %
• Insuffisant	Avis défavorable au remboursement	Non remboursé

Figure 14 : SMR & Taux de remboursement des médicaments (83)

Sur la base de ce niveau de SMR, l'UNCAM fixe le taux de remboursement du médicament. (22,83)

❖ Évaluation de l'ASMR

L'**ASMR** fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques au CEPS et au Ministère chargé de la Santé pour la **fixation du prix des médicaments**. Cet indicateur correspond au **progrès thérapeutique apporté par un médicament en comparaison avec les traitements disponibles dans une pathologie considérée**.

Apprécier une ASMR présuppose d'un comparateur « pertinent » ; comparateur qui doit alors se situer à la même étape de la stratégie thérapeutique que le nouveau produit.

La détermination de l'ASMR du nouveau médicament par rapport aux comparateurs s'effectue donc au regard :

- Des données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique ;
- Du besoin thérapeutique et de sa couverture ;
- De l'impact sur la qualité de vie.

Plusieurs niveaux existent également pour l'ASMR. (Figure 15)



Figure 15 : ASMR & Progrès thérapeutique (83)

Le libellé de l'ASMR précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier de ce progrès et ce sur quoi porte ce progrès : l'efficacité, la tolérance, la commodité d'emploi et la population cible. (81)

Les innovations thérapeutiques ayant une ASMR I à III ou ayant un impact budgétaire estimé élevé, font l'objet d'une évaluation médico-économique supplémentaire lors de la primo-inscription, par la Commission d'Évaluation Économique et de la Santé Publique (CEESP). La mission du CEESP est d'éclairer les décisions de fixation du prix des innovations, avec un avis d'efficience rendant compte de l'impact économique de celles-ci avant qu'elles n'accèdent au marché.

Par ailleurs, il est important de noter que la détermination du SMR ainsi que de l'ASMR d'un médicament est effectuée à un instant donné et peut évoluer dans le temps.

C'est pourquoi l'évaluation par la CT consiste également en la réévaluation, soit quinquennale de tous les médicaments remboursables de ville, soit à la demande ou sur sa propre saisine de tout médicament ou groupe de médicaments ciblant la même indication. Cette réévaluation porte essentiellement sur le SMR rendu par le médicament, sur la base des données obtenues depuis la précédente évaluation par la commission, mais peut aussi bien porter sur l'ASMR. (22)

ii. Prix du médicament

Les prix du médicament remboursable sont parmi les derniers prix industriels à être encore administrés en France.

Les médicaments remboursables aux assurés sociaux sont donc soumis à la réglementation du Code de la Sécurité Sociale, où les **prix de vente sont fixés par convention entre le laboratoire et le CEPS**, organisme placé sous l'autorité de l'État. À défaut, **en cas d'échec des négociations, le CEPS peut décider d'un prix de manière unilatérale**, par arrêté ministériel.

La fixation initiale du prix, exprimé en Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT), du médicament remboursable par le CEPS intervient sous la triple contrainte du respect de l'ONDAM, de la satisfaction des besoins de Santé Publique et du respect de l'égalité de traitement entre médicaments.

Des délais d'accès au marché particulièrement longs sont souvent révélateurs de prétentions tarifaires incompatibles de l'industriel avec les éléments de doctrine du CEPS, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la fixation du prix. (84)

Les prix sont régulés pour les médicaments remboursables de ville, les médicaments de la liste en sus¹⁶ et les médicaments rétrocédables¹⁷. (Figure 16)

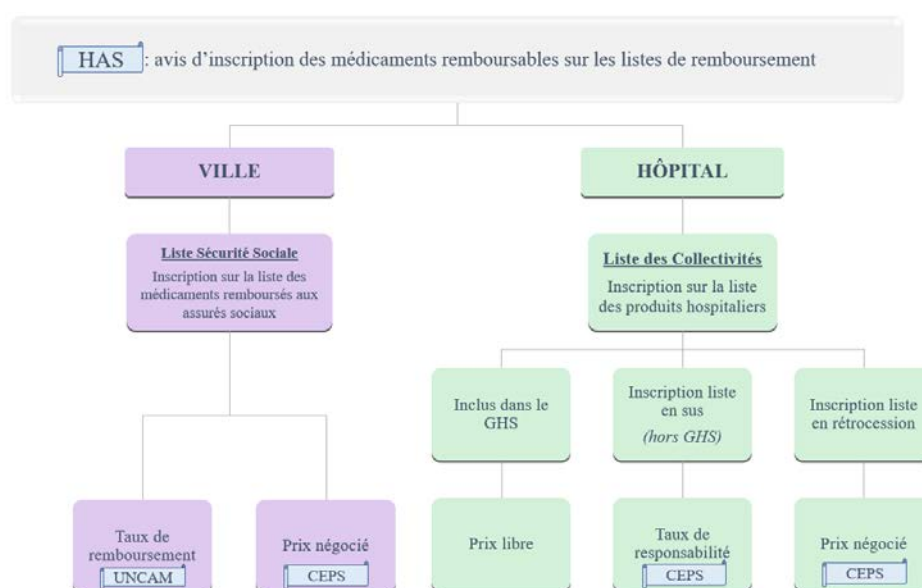


Figure 16 : Listes des médicaments remboursables & régulation des prix

¹⁶ La liste en sus distingue les médicaments présumés innovants et coûteux pour lesquels les hôpitaux reçoivent de la Sécurité Sociale l'intégralité des coûts engendrés par ces thérapies, en plus du forfait global qui leur est habituellement versé pour chaque séjour d'un patient et avec lequel ils doivent payer les médicaments comme les autres charges. (85)

¹⁷ Les médicaments rétrocédables désignent les médicaments réservés à usage hospitalier, autorisés par les Agences Régionales de Santé (ARS) à être dispensés aux patients non hospitalisés, par le biais des établissements de santé disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). (86)

Les médicaments non remboursables sont quant à eux, directement commercialisables après l'AMM, aux prix industriel et officinal libres. Leur publicité auprès du grand public peut être autorisée par l'ANSM si leur prescription n'est pas obligatoire. Cette catégorie de produits représente 7,1 % du chiffre d'affaires de l'industrie du médicament opérant en France, en 2018.

Ainsi, le prix d'une spécialité pharmaceutique est fixé par le CEPS, dont la détermination dépend :

- Essentiellement du niveau d'ASMR : le comité va proposer un prix fondé sur le coût de traitement de référence qu'il a déterminé, modulé d'une décote en cas d'ASMR V, ou d'une surcote en cas d'ASMR I, II ou III, ou identique en cas d'ASMR IV. (Figure 15)
- Des prix fixés pour les alternatives thérapeutiques existantes ;
- Des prix pratiqués à l'étranger pour l'innovation considérée ;
- De la population cible ;
- Des volumes de vente envisagés ;
- De l'impact budgétaire pour l'Assurance Maladie ;
- Du contexte économique.

La décision finale du taux de remboursement et de prix du médicament est publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF). (22)

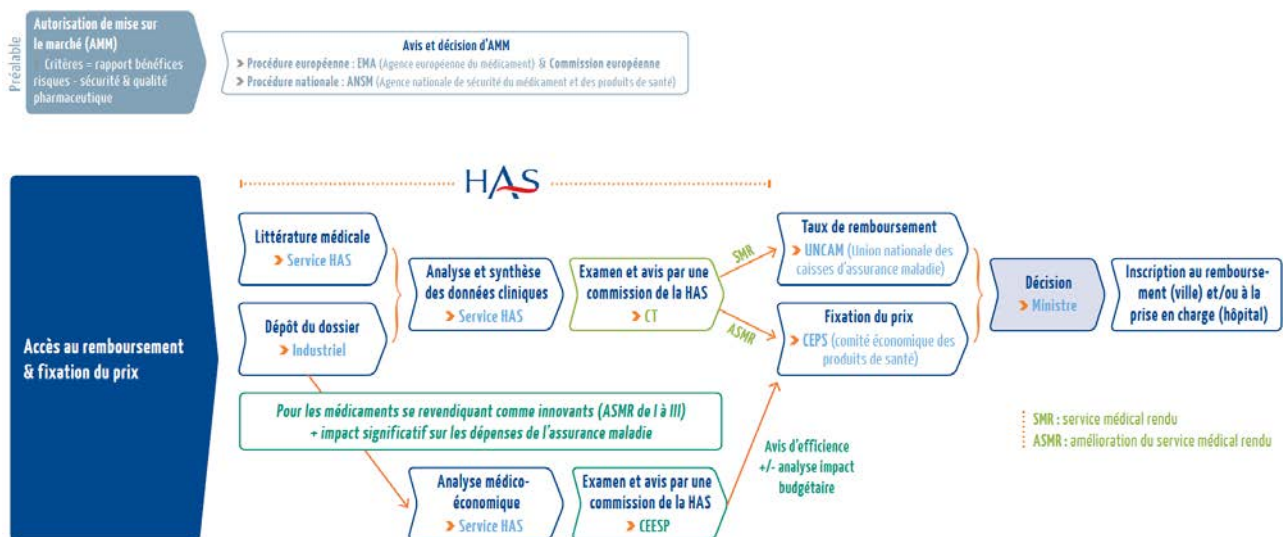


Figure 17 : Accès au marché des médicaments en France - de l'AMM à la décision de remboursement et de prix (83)

Dans le contexte économique et concurrentiel auquel sont soumis les médicaments, leur prix est prédestiné à évoluer, et plus particulièrement à décliner.

En effet, dès l'expiration du brevet, l'industriel perd son monopole commercial et le produit tombe dans le domaine public et subit l'ouverture à la concurrence. Ce marché concurrentiel suppose alors la réévaluation de cette thérapeutique par rapport aux nouvelles innovations.

La reconsidération de sa valeur se base à la fois sur sa place dans la stratégie thérapeutique dans la pathologie concernée, mais aussi selon un autre facteur d'animation du marché inconnu à l'avance, qu'est l'obsolescence. L'obsolescence technologique est un critère de disqualification face à une nouvelle technologie innovante apparue sur le marché.

Ainsi, au-delà de la durée légale du brevet, prévisible, il y a également le facteur de compétition par l'innovation qui est pour partie, imprévisible. Cette inconnue place une incertitude supplémentaire concernant le temps d'exploitation commerciale garantie par la propriété intellectuelle. Il est donc compréhensible pour l'industriel, de vouloir arriver le plus rapidement possible sur le marché et dans les meilleures conditions, impliquant l'obtention d'un prix remboursable pour son produit pharmaceutique, et ce, dans les plus brefs délais.

Autrement, la dynamique des prix se joue également dans une stratégie de réduction des coûts et de l'effort pour la collectivité nationale, avec le mécanisme concurrentiel des génériques¹⁸ et des biosimilaires¹⁹. L'économie réalisée par l'entrée des génériques et des biosimilaires, permettant de financer en partie, les nouvelles molécules coûteuses.

Les entreprises génériqueuses vont reprendre ce brevet devenu public, en n'ayant pas à amortir les coûts de la recherche et du développement de la solution thérapeutique, permettant ainsi de revendre leur produit à des coûts réduits, de 60 % inférieurs au médicament de référence, aussi appelé princeps.

L'introduction des génériques entraîne une chute du prix du princeps, de 20 %. À l'issue de 18 ou 24 mois d'exploitation, le CEPS décide soit la mise sous Tarif Forfaitaire de Responsabilité²⁰ (TFR) du groupe générique, soit la baisse du prix du princeps de 12,5 % et de 7 % pour les génériques, selon la pénétration des génériques. (Figure 18)

Afin d'encourager la substitution, la marge officinale pour les médicaments génériques hors-TFR est calculée sur la base du prix du princeps. En valeur absolue, le pharmacien gagne la même marge, qu'il vende le princeps ou le générique. (89)

¹⁸ Pour rappel, une spécialité générique d'une spécialité de référence, est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. (26)

¹⁹ Le médicament biosimilaire se définit comme un médicament issu du vivant, cliniquement équivalent, comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM et dont le brevet est tombé dans le domaine public. (87)

²⁰ Le TFR est un accord signé par l'UNCAM et les professionnels de santé dans le but de fixer un tarif de référence pour les actes et produits médicaux. Il constitue la base de remboursement. Dans le cas des génériques, la différence de prix avec le princeps est à la charge de l'assuré social. (88)



Figure 18 : Évolution du prix du médicament avec les génériques (89)

Les produits innovants et ceux pour lesquels l'entreprise justifie d'investissements significatifs au sein de l'Union Européenne, que ce soit en recherche et développement ou en production, peuvent toutefois être temporairement exclus de ces plans de baisse.

En effet, d'un accord conclu entre Les Entreprises du Médicament²¹ (LEEM) et le CEPS (cf. ensuite [partie 1.II.4.d.iii](#)), il est prévu :

- La possibilité pour les médicaments innovants, d'ASMR I, II et III, de bénéficier d'une garantie de prix facial²² non inférieur au prix pratiqué le plus bas de ceux pratiqués en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni.
 - Cette garantie de niveau de prix peut être octroyée pour une durée maximale de 5 ans, sous réserve que les conditions de l'efficacité soient établies.
- L'octroi d'une stabilité de prix dans la limite de 5 ans si l'entreprise justifie d'investissements conséquents dans l'Union Européenne.

Une fois n'est pas coutume, la hausse de prix de spécialité pharmaceutique peut également survenir. En l'occurrence, en 2018, le CEPS a accepté 11 hausses de prix en application de l'article 16 du même accord-cadre. Ces hausses sont accordées pour des médicaments jugés indispensables et pour lesquels le laboratoire envisageait l'arrêt de la commercialisation, les conditions financières d'exploitation du produit ayant été justifiées. (84)

²¹ Le LEEM est une organisation professionnelle représentative des entreprises du médicament dans le secteur de l'industrie pharmaceutique en France. (89)

²² Le prix facial d'un médicament est le prix théorique négocié avec le CEPS, distinct du prix net qui résulte de l'application de mécanismes de remises et qui est le prix réellement payé par l'Assurance Maladie. (84) Ce système permet de négocier un prix public relativement élevé, tout en bénéficiant de remises protégées par le secret des affaires. (2)

En somme, **le prix du médicament comporte un paradoxe intrinsèque.**

D'une part, il doit permettre un accès éthique, c'est-à-dire au plus grand nombre, tout en préservant la soutenabilité financière de notre système de santé. Cet argument milite de fait, pour un prix faible du médicament. D'autre part, le prix du médicament doit aussi permettre d'inciter à l'innovation, tout en prenant en compte les coûts de recherche et de développement pour permettre les investissements futurs.

Il est intéressant de noter que ce **paradoxe met en opposition une motivation morale et éthique, qu'est la Santé de tous, et une motivation économique et financière, du coût de cette Santé.**

La motivation sanitaire est bien entendu prioritaire, mais ses retombées économiques et financières peuvent être incluses dans la détermination de la valeur du médicament. Cette vision intègre une approche d'impact budgétaire à la notion de la valeur du médicament : les bénéfices potentiels peuvent être comparés aux dépenses engendrées. On parle alors de **médico-économie** qui est une **approche centrale dans la négociation du prix du médicament.** (2)

c) Cas particuliers

i. Procédures d'évaluation anticipée de la HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) évalue les produits de santé d'un point de vue clinique et médico-économique. Ses avis rendus aux pouvoirs publics permettent d'éclairer leur décision en vue d'une prise en charge par la solidarité nationale et de la négociation du prix de ces produits.

Face aux délais d'accès au marché des médicaments en France particulièrement longs et à un contexte marqué par des évolutions sociétales, sanitaires et sociales qui bousculent notre système de santé, la **HAS a dû s'adapter aux nouveaux enjeux de notre société.**

C'est pourquoi, les procédures d'évaluation anticipées de la HAS, mises en place en 2005, ont pour objectif de permettre aux patients d'accéder plus rapidement aux médicaments susceptibles d'apporter un progrès thérapeutique et répondant à un besoin médical.

Les industriels peuvent alors, à leur initiative, demander une évaluation par la HAS via deux types de procédures, la **procédure d'instruction anticipée** destinée aux **médicaments au caractère présumé innovant** et la **procédure de pré-dépôt de dossier** pour **tout autre médicament.** Elles permettent toutes deux à la HAS, de rendre un avis dans un délai plus court que pour la procédure d'évaluation classique.

❖ Procédure d'instruction anticipée

La **procédure d'instruction anticipée** repose sur une interaction renforcée précoce entre l'industriel et la HAS et est **destinée aux médicaments présumés innovants**. Elle permet par une évaluation accélérée de soutenir la mise à disposition rapide pour le patient des médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits.

Pour justifier du recours à cette évaluation, le laboratoire doit néanmoins effectuer une demande de reconnaissance du caractère présumé innovant à la HAS. C'est seulement à la condition que cet argumentaire soit jugé recevable et favorable, que le laboratoire pourra bénéficier de cette évaluation accélérée pour son médicament.

Au sens de la HAS, un médicament est présumé innovant lorsqu'il remplit ces 3 critères d'éligibilité :

- Constitue une **nouvelle modalité de prise en charge de la maladie**, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique ou de son mécanisme d'action ;
- Est susceptible, sur la base des résultats annoncés par le laboratoire pharmaceutique, d'apporter un **progrès cliniquement pertinent** par rapport aux moyens disponibles, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Cette appréciation ne préjuge en rien l'avis ultérieur de la Commission de la Transparence sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament ;
- **Répond dans cette indication, à un besoin encore non couvert ou mal couvert**, notamment s'il concerne une population particulière, en l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique.

Dès lors le caractère innovant du médicament présumé, **le laboratoire peut déposer au moment du dépôt de la demande d'AMM européenne**, le dossier de demande d'inscription à cette procédure d'évaluation accélérée pour instruction auprès de la Commission de la Transparence (CT). L'instruction pourra alors débuter dès le dépôt du dossier. (90)

D'après le rapport d'activité de 2018 de la HAS et alors que ce processus existe depuis 2005, moins de 3 industriels en font la demande chaque année. En 2018, 2 industriels ont sollicité la reconnaissance du caractère présumé innovant pour 3 médicaments dans 4 indications. Tous l'ont obtenu en moins de 30 jours après la demande.

De plus, alors même que les dossiers de ces 3 médicaments ont été déposés tardivement, après l’avis positif du CHMP, à défaut de le faire simultanément au dépôt de la demande d’AMM, deux de ces médicaments ont été évalués, respectivement en 60 jours et 79 jours audition incluse, contre les 109 jours en moyenne. L’évaluation du troisième médicament est prévue prochainement. (82)

❖ Procédure de pré-dépôt de dossier

Concernant la **procédure de pré-dépôt de dossier** éligible à **tout autre médicament**, il est possible pour les médicaments examinés selon la procédure centralisée, d’effectuer une demande d’inscription à cette évaluation anticipée, avant l’octroi de l’AMM européenne, et ce, dès la réception de l’avis favorable du CHMP. Quant aux produits enregistrés en procédure de reconnaissance mutuelle ou en décentralisée, ce **dépôt anticipé peut être effectué dès la disponibilité du projet de résumé des caractéristiques du produit** (RCP). L’instruction du dossier se fera également dès le dépôt du pré-dossier.

Quelle que soit la procédure requise par l’industriel, ces dépôts anticipés ne l’exonèrent cependant pas du dépôt formel d’une demande de remboursement et de prix après l’octroi de l’AMM et de la notification française de cette AMM, point de départ du délai réglementaire. Les avis ne pourront être adoptés qu’après les dépôts formels. (90)

D’après le rapport d’activité de la HAS en 2018, seuls 12,5 % dossiers ont été déposés dans le cadre de cette procédure d’évaluation anticipée. Il a été observé une réduction du délai moyen d’instruction de 2,5 mois par rapport à celui du dépôt classique. (82)

ii. Prises en charge dérogatoires – avis & recommandations de la CT

Preuve encore de l’évolution de notre système de soins est la parution de 2 décrets en août 2019, relatifs à la prise en charge précoce de certains produits de santé.

Les missions de la HAS, et plus particulièrement celles de la Commission de la Transparence (CT), s’en retrouvent modifiées : les avis et recommandations de prise en charge dérogatoire concernent désormais des indications :

- **Ayant l’AMM et n’ayant pas fait l’objet préalablement d’Autorisation Temporaire d’Utilisation (ATU) ;**
- **N’ayant pas d’AMM et faisant l’objet de Recommandation Temporaire d’Utilisation (RTU).**

Dans cette lignée, une autre mission de la commission concerne l'**identification d'alternative thérapeutique prise en charge pour des médicaments bénéficiant d'une prise en charge dérogatoire**, dans le cadre d'une ATU ou d'une prise en charge précoce.

❖ **Prise en charge précoce temporaire des médicaments**

Le [décret n° 2019-855 du 20 août 2019](#), introduit un **nouveau mécanisme de prise en charge dérogatoire précoce et temporaire d'indications pour des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'ATU**, de cohorte ou nominative. Il intègre aussi la **prise en charge en post-ATU d'indication de l'AMM plus large que l'ATU de cohorte**, ancienne mission du Collège de la HAS relative à l'identification d'alternative en post-ATU.

Ce dispositif permet donc un **accès rapide du médicament au patient dès l'obtention de l'AMM**, avant la prise en charge en charge de droit commun.

Pour cela, la firme pharmaceutique doit déposer un dossier de demande de prise en charge précoce selon une procédure établie, en plus de déposer concomitamment un dossier de demande de prise en charge classique.

Après confirmation de la recevabilité du dossier de demande de prise en charge précoce, **l'avis de la CT est rendu dans un délai de 45 jours**.

Cet avis examine 5 critères définis par le décret et dont tous doivent être satisfaits pour que le médicament soit susceptible d'obtenir un avis favorable à cette prise en charge précoce :

1. La spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;
2. Il n'existe pas de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées à cette spécialité ;
3. La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;
4. La spécialité est susceptible d'être innovante ;
5. La spécialité est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

Par ailleurs, il est à noter que l'appréciation de ces éléments ne préjuge en rien de l'avis de la CT en vue de l'inscription classique.

L'avis de la CT est ensuite envoyé au **Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale** qui établit le cas échéant, un **arrêté de prise en charge et fixe le montant de la compensation**. Il est envoyé au laboratoire sans phase contradictoire possible et mis en ligne sur le site de la HAS. (91)

Le 22 janvier 2020, a été rendu le premier avis de la CT concernant cette nouveauté réglementaire permettant un accès direct à la période de post-ATU pour les médicaments n'ayant pas bénéficié du système d'ATU avant l'octroi de leur AMM. C'est le cas de ZyntegloTM qui a obtenu une AMM européenne conditionnelle en juin 2019 dans le traitement de la bêta-thalassémie. Selon l'avis de la CT, la thérapie génique ZyntegloTM répond seulement à 3 des 5 critères précités, ce qui a motivé le refus de la recommandation à cette demande de prise en charge précoce temporaire. (92)

❖ Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

En l'absence de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM qu'en l'absence d'alternatives médicamenteuses appropriées disposant elles-mêmes d'une AMM ou d'une ATU, et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la Science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Ainsi, **le programme de RTU, autorise l'utilisation d'un médicament en dehors des indications de son AMM**, et ce, même à la circonstance qu'il **existe par ailleurs une spécialité ayant fait l'objet dans cette même indication d'une AMM**, dès lors qu'elle ne répondrait pas aux besoins du patient et ne ferait pas obstacle à une telle prescription. (93)

Un point essentiel à noter concernant la mise en place d'une RTU pour une indication d'un médicament donné, est qu'elle doit uniquement s'effectuer à la demande d'acteurs institutionnels comme le Ministère, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), l'Institut National du Cancer (INCa) ou encore la HAS, d'associations de patients et de centres de référence de maladies rares et ne doit en aucun cas, être à l'initiative du laboratoire pharmaceutique.

L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique dans l'indication considérée par la RTU, est encadrée par un protocole de suivi des patients élaboré par l'ANSM, qui précise les conditions de recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'AMM ou l'entreprise-exploitant. (93)

La RTU est délivrée par l'ANSM pour une durée maximale de 3 ans, renouvelable indéfiniment. Par ailleurs, depuis la mise en place du dispositif, 25 RTU ont été octroyées par l'ANSM. (56)

Depuis le [décret n° 2019-818 du 1^{er} août 2019](#), c'est désormais la CT, et non plus le Collège de la HAS, qui a la compétence pour se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge d'une RTU par l'Assurance Maladie.

Sur la base des informations par l'ANSM, la commission s'auto-saisit et formule une recommandation sur la pertinence de la prise en charge, dans l'indication de la RTU, dans un **délai de 3 mois en cas de RTU initiale**, ou de **1 mois en cas de renouvellement de la RTU**.

La CT peut désormais, sur saisine du Ministère des Solidarités et de la Santé, être amenée à rendre un avis complet sur le SMR et l'ASMR d'un médicament dans l'indication de la RTU. (91)

❖ Détermination d'alternative thérapeutique prise en charge

Dans le cadre de cette prise en charge dérogatoire précoce d'une indication de spécialité pharmaceutique, l'identification par la CT d'une alternative thérapeutique prise en charge, peut mettre fin à cette prise en charge dérogatoire, par arrêté du Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale.

Cet avis peut être rendu consécutivement à une saisine du Ministère ou à l'initiative de la CT elle-même. (91)

d) Instances & Acteurs dans l'accès au marché

i. HAS - Haute Autorité de Santé

La **Haute Autorité de Santé (HAS)** est une **autorité publique indépendante** à caractère scientifique qui vise à **développer la qualité** dans le **champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes**.

En effet, pour la HAS qui reprend la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1946, la Santé se définit comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Dans cette recherche du bien-être complet de l'individu, l'ambition première de la HAS est de « faire de l'innovation un moteur de son action au service de l'utilisateur, mettre la qualité au service de l'utilisateur, favoriser un accès pérenne et équitable à des soins et un accompagnement de qualité ».

Pour cela, elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire la décision et dont ses missions principales sont :

- D'évaluer les médicaments, dispositifs médicaux et actes en vue de leur remboursement ;

- De recommander les bonnes pratiques, élaborer des recommandations de Santé Publique ;
- De mesurer et améliorer la qualité des hôpitaux, cliniques, médecins de ville et établissements sociaux et médico-sociaux. (94,95)

❖ CT – Commission de la Transparence

La **Commission de la Transparence (CT)** est une **commission d’experts scientifiques de la HAS**, composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie, dont les principales missions sont de :

- Donner un avis au Ministère des Solidarités et de la Santé sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par l’Assurance Maladie et/ou pour leur utilisation à l’hôpital, contribuant ainsi à la gestion dynamique des biens pris en charge par la solidarité nationale ;
- Évaluer le progrès thérapeutique apporté en termes d’efficacité, de qualité de vie et de tolérance par rapport aux thérapies déjà disponibles, éclairant ainsi la décision de fixation du prix des médicaments ;
- Se prononcer sur toute question touchant à la consommation, au remboursement, à la prise en charge et aux conditions d’utilisation des médicaments ;
- Contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

En somme, les missions de la CT sont assurées par les avis qu’elle donne sur le SMR et l’ASMR des médicaments et sur les documents d’information qu’elle élabore sur leur bon usage. (82)

❖ CEESP – Commission d’Évaluation Économique et de la Santé Publique

La **Commission d’Évaluation Économique et de la Santé Publique (CEESP)**, créée en 2008, est une commission d’experts de la HAS. Elle a pour objectif de contribuer activement à ce que la **mesure de l’intérêt pour la société d’une stratégie ou d’un produit** soit prise en compte, aussi bien dans les décisions publiques que dans les décisions des professionnels.

Cette mesure de l’intérêt pour la société d’une stratégie ou d’un produit s’apprécie en comparaison à l’existant ; une comparaison des moyens employés en termes de coûts, avec les résultats obtenus qui permet d’en **évaluer l’efficacité du nouveau produit**.

Cette analyse est alors un outil permettant d’**articuler de façon adéquate les objectifs de Santé Publique et les moyens qui y sont consacrés**.

En ce sens, les travaux de la CEESP sont :

- Les **recommandations en Santé Publique** sur la qualité de la prise en charge sanitaire de la population, concernant la qualité, l'efficacité et l'efficience d'actions ou programmes de Santé Publique, en particulier dans le champ du dépistage et de la prévention ;
- Les **rapports d'évaluation technologique / économique** : analyse de l'efficience comparée des stratégies thérapeutiques pour une prise en charge donnée, y compris lors d'une réévaluation de classe de médicaments ou de dispositifs médicaux ;
- Les **avis d'efficience** lorsqu'un produit de santé :
 - o Revendique une amélioration du service attendu ou une ASMR élevée (niveau I, II ou III) ;
 - o Est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

En conclusion, la CEESP est tenue d'émettre un avis sur l'efficience prévisible (efficacité / coût) ou constatée de la prise en charge du produit, en se fondant sur l'analyse comparée des alternatives thérapeutiques médicalement justifiées. (96)

ii. UNCAM - Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

En 2004, a été votée une loi fondamentale de réforme de l'Assurance Maladie, dont l'**objectif central** est de « **soigner mieux en dépensant mieux** ».

De cette loi, est née l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui a pour fonctions :

- De conduire la politique conventionnelle ;
- De définir le champ des prestations admises au remboursement ;
- De fixer le taux de prise en charge des soins. (97)

iii. CEPS - Comité Économique des Produits de Santé

Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des Ministères chargés de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Économie. Elle est composée de 2 sections que sont, la section du médicament et la section des dispositifs médicaux.

Cette entité est principalement chargée par la loi, de **fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux** à usage individuel **pris en charge par l'Assurance Maladie obligatoire**. D'ailleurs, ces prix et tarifs sont fixés de préférence par la voie de conventions conclues avec les entreprises commercialisant les produits ou avec les organisations professionnelles représentatives, comme le LEEM qui représente Les Entreprises du Médicament dans le secteur de l'industrie pharmaceutique en France.

Cette mission du CEPS s'inscrit dans une optique d'élaboration de la politique du médicament. En particulier concernant les orientations relatives à la fixation des prix des médicaments, au suivi des dépenses et à la régulation financière du marché.

Pour mener cette action à bien, le comité peut conclure avec les entreprises directement ou avec le LEEM, des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles. (98)

En ce sens, l'accord-cadre conclu entre le LEEM et le CEPS, depuis 1994, (cf. précédemment [partie 1.II.4.b.ii](#)) a pour objectif de garantir aux médicaments apportant un progrès thérapeutique, des conditions de mise sur le marché rapides et lisibles.

Cet accord-cadre prévoit, entre autres, la mise en place d'une procédure accélérée pour les médicaments revendiquant une ASMR V et proposant un prix inférieur à celui du comparateur ou encore, une extension d'un an de la garantie de stabilité du prix, accordée aux médicaments pédiatriques pour lesquels ont été réalisées des études en application d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP). (22)

Partie 2 : L'ATU, un accès précoce aux innovations médicamenteuses en France

Dans le contexte français où l'accessibilité d'un médicament sur un marché, dépend non seulement de son AMM, mais aussi de son accès au marché lui permettant d'obtenir un taux de remboursement puis un prix, le tout prenant en moyenne plus de 2 ans et demi, une flexibilité de la législation était nécessaire pour une mise à disposition anticipée du produit, pour le bénéfice des patients. (80)

Le programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en est une parfaite illustration.

L'**objectif premier de l'ATU** est de permettre dans certaines conditions, la **mise à disposition de façon précoce en France, d'un médicament** pour les patients souffrant de pathologies rares ou graves, ou étant dans une impasse thérapeutique ; leur permettant ainsi de bénéficier d'un traitement au plus tôt.

D'après le bilan économique du médicament du LEEM de 2019, les **produits ayant bénéficié de ce programme d'ATU ont été disponibles pour les patients 210 jours avant l'AMM**. Toutefois cette disponibilité, restreinte aux critères d'éligibilité des patients au protocole de l'ATU, a été bénéfique pour seulement 10 % de la population cible. Pour que l'ensemble des patients concernés puissent y avoir accès, il faut attendre que les procédures standards, en lien avec la commercialisation du médicament, entre les laboratoires et les autorités de santé aboutissent. (22)

I. Cadre législatif & réglementaire de l'ATU

Avant 1994, en France, aucune réglementation ne faisait état de l'utilisation de médicaments sans AMM. L'utilisation précoce de médicaments sans AMM, alors dit d'usage compassionnel, n'avait en effet, pas de base législative.

La réflexion d'un cadre réglementaire pour ce type d'utilisation a été introduite par l'[article 21 de la loi du 8 décembre 1992](#), dont le [décret d'application du 8 juillet 1994](#) acte officiellement le programme d'ATU. (99,100) (Figure 19)

La première définition donnée à l'ATU est « l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM en France et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique ». (101)

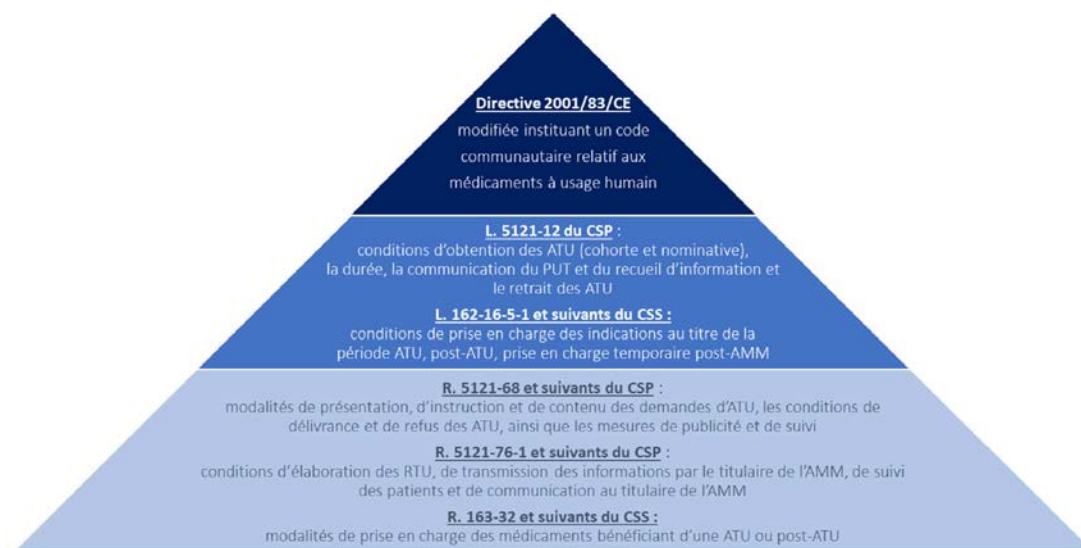


Figure 19 : Cadre législatif & réglementaire de l'ATU

Par ailleurs, il est à noter qu'une ATU vaut autorisation d'importation. Sauf exception, il n'est donc pas nécessaire de solliciter l'ANSM pour une autorisation d'importation concernant les médicaments bénéficiant d'une ATU. (101)

II. Conditions requises pour prétendre à une ATU

Pour prétendre au programme d'ATU, l'entreprise exploitant la spécialité thérapeutique doit s'assurer que toutes ces conditions soient remplies :

1. **Le médicament doit être destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie grave ou rare ;**
2. **Un besoin médical non couvert ;**
3. **Une absence d'alternative thérapeutique disponible ;**
 - Cette condition suscite toutefois certaines réflexions car une zone d'ombre demeure. En effet, il n'existe pas de définition légale de ce statut, c'est pourquoi une interprétation de cette notion est possible. Se pose alors la question du statut de l'alternative thérapeutique pour un produit sous ATU.
 - En pratique, la disponibilité requise se limite aux alternatives thérapeutiques commercialisées ou sous ATU.
4. **Un rapport bénéfice / risque fortement présumé favorable ;**
5. **Le traitement ne peut pas être différé ;**

6. Il ne doit pas y avoir d'essai clinique en cours de recrutement dans l'indication revendiquée ;

- L'ATU n'a pas d'objectif d'investigation et la décision d'ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques qui permettent de générer des données fiables indispensables à l'appréciation du rapport bénéfice / risque du médicament, en termes de sécurité d'emploi, d'interactions médicamenteuses, de stratégies thérapeutiques, mais aussi et surtout, d'efficacité du médicament.

7. Le laboratoire doit avoir déposé ou s'engager à déposer un dossier d'AMM. (101)

III. Les différents types d'ATU

1) ATU nominative

La demande d'une ATU nominative (ATUn) auprès de l'ANSM est réalisée par le médecin prescripteur pour un patient nommément désigné ne pouvant participer à une recherche biomédicale, pour une spécialité pharmaceutique n'ayant pas d'AMM et dont l'efficacité et la sécurité sont présumées favorables pour le patient au vu des données disponibles. (102)

Aux conditions requises pour obtenir une ATU en général, s'ajoutent des conditions spécifiques à l'ATUn. De fait, l'ANSM ne peut délivrer une ATUn que lorsqu'une de ces exigences est bien remplie :

- Il y a eu une demande d'ATU de cohorte ou d'AMM pour le médicament concerné ; et dans le cas contraire, le laboratoire doit s'engager à déposer une telle demande dans un délai déterminé ;
- Il y a un essai clinique en cours en France dans la même indication que l'utilisation sollicitée pour l'ATUn.

Cependant, il est possible que l'ATUn soit délivrée par l'ANSM, à titre dérogatoire, alors même que ces exigences ne seraient pas satisfaites. Cette dérogation s'appliquerait dans le cas de ces 3 situations :

- En l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ;
- Alors que le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle autorisée et il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique demandée ;

- Une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée dans l'indication thérapeutique sollicitée mais il existe un bénéfice individuel pour le patient pour lequel l'ATU est demandée. Le prescripteur et le patient sont informés des motifs dudit refus.

En définitive, dès lors qu'une évaluation de l'ANSM est en faveur d'une **ATU nominative**, elle est **délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur** qui devient titulaire de l'ATU. (101) L'ATU est délivrée pour 3 mois, renouvelable.

2) ATU de cohorte

La demande d'une ATU de cohorte (ATUc) est réalisée par le laboratoire pharmaceutique titulaire des droits d'exploitation du médicament auprès de l'ANSM, lorsque l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats des essais cliniques menés en amont de la demande d'AMM et que la spécialité pharmaceutique est destinée à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié et lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

L'ATUc concerne un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations (cf. par la suite [partie 2.V.1](#)).

Au final, dès lors qu'une évaluation de l'ANSM est en faveur d'une **ATU de cohorte**, elle est **délivrée à la demande et sous la responsabilité du laboratoire exploitant le médicament**. (102) L'ATUc est délivrée pour une durée qui ne peut excéder un an, toutefois renouvelable.

Le produit bénéficiera alors de cette autorisation exceptionnelle jusqu'à obtention du remboursement et du prix pour l'indication revendiquée en ATU.

IV. Évolution de la réglementation d'ATU

Ce dispositif étant une réelle opportunité pour les patients en impasse thérapeutique de bénéficier au plus tôt de leur traitement, il fallait réfléchir à une viabilité de cet outil dans la durée. Une condition indispensable à l'existence pérenne de ce dispositif d'ATU est la flexibilité réglementaire, clef d'une adaptation possible de ce programme aux évolutions sociétales, sanitaires et sociales qui modulent nos besoins non couverts dans le temps.

Cette flexibilité législative en Santé est notamment permise par les Lois de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) instaurées par l'[article 34 de la Constitution de 1958](#). Annuellement, le Gouvernement propose le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) qui est ensuite voté par le Parlement.

La LFSS adoptée chaque année, est dès lors, un **texte de loi qui permet d'autoriser les dépenses en santé et de réorganiser notre système de soins**.

1) Principales évolutions de la législation relative aux ATU

En ce sens, le programme d'ATU et plus particulièrement son évolution, reflète la transformation en cours de notre système de soins. (Figure 20)

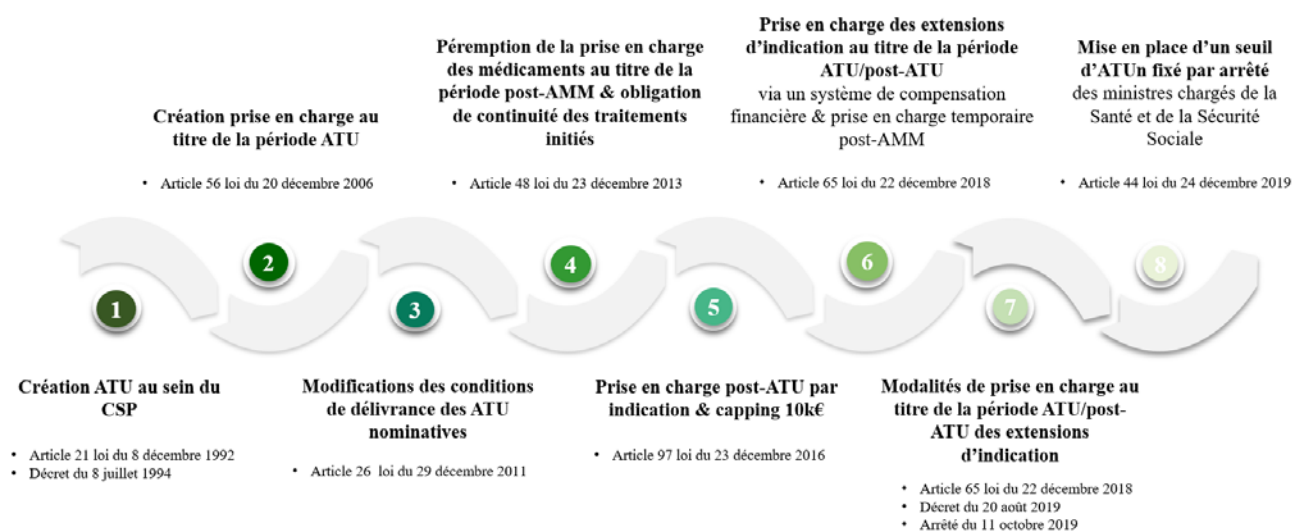


Figure 20 : Évolution législative relative aux ATU en France

Depuis la création de ce dispositif d'ATU en 1994, sa réglementation n'a de cesse d'évoluer au fil du temps. Les 2 dernières évolutions législatives de ce programme d'ATU sont présentées brièvement ci-contre :

- Dans le cadre de la LFSS adoptée pour 2019, l'[article 65 de la loi du 22 décembre 2018](#) instaure une prise en charge des extensions d'indications au titre de la période ATU et post-ATU. Cette nouvelle possibilité réglementaire permet ainsi d'étendre ce dispositif qui jusqu'ici, était limité à la première indication de la spécialité pharmaceutique bénéficiant alors de ce qui est appelé une « primo-ATU ».
 - o Cet article est suivi de son [décret d'application du 20 août 2019](#) qui en précise les modalités ;
 - o L'[arrêté du 11 octobre 2019](#) pris en application dudit décret explicite lui, le contenu du dossier de demande de cette prise en charge. (103–105)

- Dans le cadre de la LFSS adoptée pour 2020 et dans une logique de réduction des dépenses de santé, l'[article 44 de la loi du 24 décembre 2019](#) énonce la mise en place d'un seuil d'ATU fixé par arrêté du Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale. Bien qu'entrée en vigueur le 1^{er} mars 2020 et en attente de la publication du décret d'application, cette loi n'est pas encore mise en application. (106) (Figure 20)

Seule l'ATUc par extension d'indication apportée par la LFSS 2019 est développée dans le cadre de cette thèse, à la [partie 3](#), avec le cas pratique de Lynparza® qui est la première ATUc par extension d'indication.

Par ailleurs, depuis l'entrée en vigueur de ce nouveau dispositif d'accès précoce en 2019, l'ANSM a octroyé 5 ATUc par extension d'indication sur les 20 ATUc pour l'année 2019. (107)

2) LFSS 2019 & ATUc par extension d'indication

Jusqu'au 1^{er} mars 2019, l'ATU se définissait uniquement comme une utilisation exceptionnelle, sous certaines conditions, de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM en France et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique en cours de recrutement. (101)

La LFSS adoptée pour 2019, ouvre la voie à un nouveau dispositif qui s'ajoute au système antérieur.

L'[article 65 de la LFSS de 2019](#), adoptée définitivement le 3 décembre 2019 par l'Assemblée Nationale, modifie profondément le dispositif d'ATU qui jusqu'ici, était réservé aux médicaments ne bénéficiant pas encore d'AMM.

Depuis le 1^{er} mars 2019, les ATU de cohorte sont également autorisées aux extensions d'indication. Cette nouvelle possibilité d'ATU par extension d'indication concerne uniquement les ATU de cohorte et n'est pas applicable aux ATU nominatives.

La définition d'une ATU s'en retrouve transformée et finalement, une ATU se définit donc comme **une autorisation, à titre exceptionnel, pour des spécialités pharmaceutiques qui ne bénéficient pas d'une AMM ou d'une extension d'indication en France dans l'indication sollicitée, de faire l'objet d'un accès précoce au bénéfice des patients si elles sont destinées à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.**

Les ATU sont désormais délivrées par indication et non plus par produit. Ainsi à chaque extension d'indication, si les conditions requises sont satisfaites, le laboratoire peut faire une demande d'ATUc par extension d'indication pour une spécialité bénéficiant déjà d'une AMM. Le cas échéant, le produit bénéficiera de cette autorisation exceptionnelle jusqu'à obtention du remboursement et du prix pour l'indication revendiquée en ATU.

Dorénavant, une même spécialité, qu'elle ait une AMM ou non, pourra bénéficier de plusieurs programmes d'ATU au cours de son cycle de vie. (108)

V. Préparation du dossier de demande d'ATUc

Au regard des conditions requises pour prétendre à une ATU, lorsqu'un laboratoire estime une opportunité d'ATUc pour une de ces spécialités pharmaceutiques, il doit constituer un dossier de demande d'ATUc pour soumettre sa requête à l'ANSM.

Il est impératif que ce dossier soit déposé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation de la spécialité thérapeutique :

- Soit simultanément à la demande d'AMM ou d'extension d'indication ;
- Soit en amont du dépôt de demande d'AMM ou d'extension d'indication, sous réserve d'un engagement au dépôt d'une telle demande dans un délai déterminé avec l'ANSM, qui ne doit pas excéder 1 an après l'obtention de l'autorisation.

Les principales composantes de ce dossier de demande d'ATUc se comptent au nombre de 3 :

1. Formulaire de demande, qui comprend notamment :

- o Les motifs de la demande : à savoir, si le produit est issu de procédés biotechnologiques, s'il est destiné à traiter des pathologies comme le SIDA, le cancer, une maladie neurodégénérative ou le diabète, si le médicament est désigné comme « orphelin » ou si une demande de désignation est envisagée ;
- o L'engagement à déposer une demande d'AMM ou d'extension d'indication et la date envisagée de ce dépôt.

2. Dossier administratif, qui lui est constitué de :

- o Le cas échéant, la copie de la demande d'AMM ou d'extension d'indication ;
- o Projet de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), de la notice d'information des patients et d'étiquetage, tous rédigés en français ;

- o Projet du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) rédigé en français également ;
 - o 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 des investigateurs principaux en France et la désignation des lieux de recherche concernés ;
 - o Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger : la copie de l'autorisation délivrée par l'autorité compétente concernée, la copie du RCP correspondant, le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) ou tout document équivalent ;
 - o Le cas échéant, la désignation européenne de « médicament orphelin » ;
 - o Toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger dans l'indication sollicitée ;
 - o Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique délivré par l'ANSM, l'EMA ou toute autre autorité compétente ;
 - o Le nombre estimé de patients en France concernés par la demande.
3. **Dossier relatif au médicament** concernant toutes les données pharmaceutiques et pharmacotoxico-cliniques disponibles au moment de la demande, même celles des études en cours. Le format du dossier se doit d'être le plus proche possible de celui requis pour les dossiers d'AMM :
- o Résumé du dossier comprenant les rapports d'experts si disponibles ;
 - o Données chimiques, biologiques, pharmaceutiques ;
 - o Données précliniques et pharmacologiques ;
 - o Données cliniques. (101)

1) Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

L'ATUc est systématiquement subordonnée à la mise en œuvre d'un PUT et à un recueil d'informations. Il est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament et fait état de éléments cités ci-contre :

- **Modalités de prescription, de délivrance, d'utilisation du médicament ;**

- **Modalités de surveillance des patients traités ;**
- **Modalités du recueil d'informations :** sur les caractéristiques des patients traités, l'utilisation effective du médicament et les effets indésirables résultants de cette utilisation ;
 - Pour ce faire, le recueil d'informations se fait à l'aide de fiches de suivi médical :
 - Fiche de demande d'accès au traitement : qui permet notamment au laboratoire de s'assurer que le patient soit éligible au traitement en ATUc et décider en conséquence, de l'entrée du patient ou non dans l'ATUc ;
 - Fiche d'initiation du traitement ;
 - Fiche de suivi médical ;
 - Fiche de déclaration des effets indésirables : uniquement pour les primo-ATU car pour les ATUc par extension d'indication, étant donné que la spécialité est déjà sur le marché, le circuit de pharmacovigilance suit la procédure classique (cf. précédemment [partie 1.II.2.a.iii](#)) ;
 - Fiche d'arrêt de traitement.
 - Le patient est informé du recueil de données concernant son traitement jusqu'à sa sortie de la cohorte par le prescripteur, date indépendante de la date de fin d'ATUc. Les données sont ensuite transmises et traitées par le titulaire de l'ATUc et constituent par la suite, le rapport périodique de synthèse (cf. plus tard [partie 2.V.2.b](#)) transmis régulièrement à l'ANSM et dont la périodicité est fixée par cette dernière-même.
- **Obligations et modalités de mise en œuvre de pharmacovigilance ;**
- **Modalités d'information patient :** sur l'absence d'alternative, les risques encourus, les contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
 - Une note d'information destinée au patient est jointe au PUT et devra lui être remise par le prescripteur, accompagnée d'explications orales.
- **Rôle de chacun des intervenants :** médecin, pharmacien, entreprise titulaire des droits d'exploitation, ANSM, Centres Régionaux de Pharmacovigilance²³ (CRPV). (101)

²³ Les CRPV sont chargés de recueillir sur leur territoire d'intervention, les déclarations d'effet indésirable que leur adressent les professionnels de santé, les patients ou associations de patients, mais aussi de renseigner chacun de ces acteurs. (109)

2) Circuit de pharmacovigilance d'une ATUc

Le circuit de pharmacovigilance des médicaments sous ATUc est prédéfini au préalable par l'industriel dans le PUT. Dans le cas d'une primo-ATU, ce document contient des fiches de déclaration des effets indésirables prévues à cet effet et seront remises au service de pharmacovigilance du **laboratoire exploitant, tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament sous ATU**. (101)

a) Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

L'ANSM désigne un CRPV pour assurer le suivi national des effets indésirables liés à la spécialité pharmaceutique dans le cadre de son utilisation conforme à l'ATUc.

Durant toute la durée effective de l'ATUc, le laboratoire exploitant le médicament sous ATUc est tenu de transmettre au CRPV une copie des effets indésirables graves ayant fait l'objet d'une déclaration à EudraVigilance²⁴ ainsi que les rapports périodiques de synthèse, à des fins d'analyses.

Par ailleurs, indépendamment du pays concerné ou du cadre d'utilisation, lorsque parvient un cas d'effet indésirable grave ou un fait susceptible d'avoir un impact sur le rapport « bénéfice / risque » du médicament, le laboratoire exploitant a le devoir de contacter l'ANSM sans délai pour convenir d'un moyen de communication adapté pour informer les médecins, pharmaciens et patients concernés. (101)

b) Rapport périodique de synthèse

Dans le cadre de l'ATUc et selon une périodicité fixée par l'ANSM, l'industriel est tenu d'établir des rapports périodiques de synthèse qui seront adressés à l'ANSM et au CRPV responsable du suivi national.

Ces rapports font notamment état :

- Des **données actualisées sur le statut du produit à l'étranger** : le cas échéant, la demande d'AMM ou d'extension d'indication, leur autorisation, la désignation de « médicament orphelin » de la spécialité concernée ;

²⁴ EudraVigilance est une base de données européenne conçue pour collecter des rapports d'effets indésirables présumés des médicaments. (110)

- La description des **modalités réelles d'utilisation du médicament dans le cadre de l'ATUc** à partir de toutes les informations recueillies par les prescripteurs dans les fiches prévues à cet effet : population, posologies, critères d'utilisation, associations médicamenteuses, etc. ;
- Des **données d'efficacité recueillies** ;
- Des **données de pharmacovigilance** ;
- Le cas échéant, des **données actualisées relatives aux essais cliniques**.

Aussi, un résumé de chacun de ces rapports est rédigé par l'industriel et remis à l'ANSM pour validation. Une fois validés, ils sont adressés par le titulaire de l'ATU aux prescripteurs, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres anti-poisons pour information.

(101)

Les résumés de ces rapports sont ensuite publiés sur le site de l'ANSM.

3) Présentation du pack ATU

Dans la constitution du dossier de demande d'ATUc, le laboratoire pharmaceutique est tenu de prévoir une présentation spécifique à l'ATU. Lors de cette autorisation exceptionnelle, le laboratoire pharmaceutique met donc à disposition des patients des « packs ATU ».

À la différence des « packs commerciaux » dispensés dans le cadre de l'AMM, les packs dits ATU diffèrent par :

- Leur aspect ;
- Les mentions apposées sur l'étiquetage ;
- Les codes Code Identifiant de Présentation (CIP) et d'Unités Communes de Dispensation (UCD) ;
- Leur notice.

Des similitudes demeurent toutefois :

- Le médicament en tant que tel ;
- Le dosage ;
- Le nombre d'unités ;
- Les conditions de conservation ;

- Le sticker d’inviolabilité.

VI. Évaluation & Décision d’ATUc

Seule l’ANSM a l’autorité d’octroyer ou non une ATUc.

Aussitôt le dépôt d’un tel dossier de demande d’ATUc par le laboratoire pharmaceutique, l’ANSM accuse réception de la requête auprès du demandeur.

L’instruction ne débute qu’une fois le dossier considéré recevable, et donc complet, et se base sur les critères requis pour prétendre à une ATUc. La réglementation ne fixe pas de délai d’évaluation, mais elle s’effectue en moyenne, en 4 mois. (101,111)

Des comités scientifiques permanents peuvent être consultés par le directeur général de l’ANSM, dès lors que l’instruction nécessite un avis d’experts collégial et complémentaire à l’évaluation interne. Dans le cadre des ATUc, ces comités se prononcent sur le caractère innovant des produits, sur l’impact majeur de Santé Publique qu’ils présentent ou encore lorsqu’il s’agit d’avoir une meilleure connaissance des pratiques ou des conditions d’utilisation réelles des produits. (112)

Ainsi, dans le cas d’un traitement en oncologie, le Comité scientifique Permanent d’Oncologie Hématologie (CPOH) de l’ANSM peut être amené à être sollicité sur l’opportunité de mettre à disposition de façon précoce la spécialité pharmaceutique dans une indication demandée, via une ATUc. Le CPOH émet alors un avis qui éclaire la décision de l’ANSM.

Lors de la notification de décision par l’ANSM, le laboratoire doit indiquer à l’ANSM la date effective de début d’ATUc qui dépend principalement de la disponibilité du produit et de la capacité opérationnelle du laboratoire à démarrer l’ATUc.

Suite à cela, la date d’octroi et la date de début effectif du programme d’ATU sont publiées sur le site de l’ANSM, accompagnées du RCP, de la notice et du PUT relatifs à la spécialité. Cette publication sur le site de l’ANSM acte officiellement le lancement de l’ATUc.

L’ATUc est octroyée pour une durée déterminée, qui ne peut dépasser 1 an, éventuellement renouvelable. (101)

VII. Conditions de prescription, de délivrance & de rétrocession

Aussitôt qu’une spécialité pharmaceutique est sous ATUc, elle est soumise à une prescription restreinte :

1. Médicament réservé à l’usage hospitalier ;

2. Médicament à prescription hospitalière ;
3. Médicament à prescription initiale hospitalière ;
4. Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes, en fonction de la pathologie revendiquée dans le cadre de l'ATUc ;
5. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
 - Cette catégorie de médicament indique la nature et la périodicité des examens que le médecin doit prescrire ainsi que le cas échéant, les conditions dans lesquelles le traitement peut, compte tenu des résultats de ces examens, être conduit.
 - Le classement d'un médicament à cette catégorie ne fait pas obstacle à son classement dans une autre catégorie. (113,114)

Parce que les autres catégories sont explicites par leur nom, seule la catégorie de médicament réservé à l'usage hospitalier est présentée ci-contre.

Les **médicaments bénéficiant d'une ATUc réservés à l'usage hospitalier** impliquent que leur prescription, leur dispensation ainsi que leur administration soient effectuées au sein d'un établissement de santé. Le circuit de distribution pour ces produits sous ATU est donc particulier :

- Ils ne peuvent être prescrits que par des médecins hospitaliers, et dans certains cas, leur prescription peut même être restreinte à certaines catégories de prescripteurs et être subordonnée à la réalisation d'examens périodiques pour le patient.
 - Ces conditions de prescription, en accord avec l'ANSM, sont détaillées et définies à l'avance par le laboratoire dans le PUT.
- Ils ne sont pas disponibles en pharmacie d'officine et ne peuvent être dispensés que par les pharmaciens gérants des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé ou par le responsable de la PUI.
- Ils sont administrés aux patients hospitalisés ou dans certains cas, lors de traitements ambulatoires, délivrés aux patients dans le cadre de la rétrocession hospitalière²⁵.

En outre, lorsque le médicament bénéficiant d'une ATU n'est pas réservé à l'usage hospitalier, il est :

- En cas d'**ATU nominative, réputé inscrit sur la liste de rétrocession** ;

²⁵ Pour rappel, les médicaments rétrocédables désignent les médicaments réservés à usage hospitalier, autorisés par les Agences Régionales de Santé (ARS) à être dispensés aux patients non hospitalisés, par le biais des établissements de santé disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). (86)

- En cas d'ATU de cohorte, inscrit nommément sur la liste de rétrocession par le Ministère des Solidarités et de la Santé après avoir recueilli, sauf urgence, l'avis de l'ANSM ou proposition de cette dernière. (101)

VIII. AMM & passage en post-ATU

L'obtention d'une décision vis-à-vis de l'AMM ou de l'extension d'indication dans l'indication revendiquée en ATU, marque une fin proche de l'ATU. En effet, plusieurs schémas sont possibles :

- **En cas d'une évaluation favorable** au titre de la demande d'AMM ou d'extension d'indication, l'ANSM, en convenance avec le laboratoire, déclare la fin du programme en publiant la date de fin d'ATU sur son site. (102)
- **En cas d'une évaluation défavorable** de la demande d'AMM ou d'extension d'indication, l'ATU prend fin dans un délai de 45 jours.

IX. Financement des dispositifs ATU & post-ATU

Selon la réglementation, la **spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une ATU** peut être **fournie à l'établissement de santé à titre gracieux ou de manière payante**. Cette décision est néanmoins laissée à l'appréciation du laboratoire pharmaceutique exploitant la spécialité thérapeutique sous ATU. (102)

1) Fixation du prix du produit sous ATU

a) Avant la LFSS 2019 : Primos-ATU

❖ ATU_n & ATU_c : indemnité fixée par le laboratoire

Si le choix du laboratoire est de mettre en place une ATU payante, le produit sous ATU_n ou sous ATU_c est fourni aux établissements de santé moyennant une **indemnité**, dont le **montant est librement fixé par le laboratoire**. (102) (Figure 20)

b) Nouveauté de la LFSS 2019

❖ ATUc par extension d'indication : compensation fixée par le Ministère des Solidarités & de la Santé

Si le choix du laboratoire est de mettre en place une ATUc par extension d'indication payante, le produit sous ATU est fourni aux établissements de santé moyennant une **compensation**, dont le montant est **fixé pour chaque indication revendiquée en ATUc, de manière unilatérale, par le Ministère des Solidarités et de la Santé**. (Figure 21)

Le montant de la compensation n'est pas public, seul le prix facial²⁶ de vente du médicament l'est.

Le montant de la compensation est notifié au titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, dans un délai de 45 jours à compter de la réception par le Ministère des Solidarités et de la Santé de la décision d'octroi de l'ATUc par extension d'indication. (115)

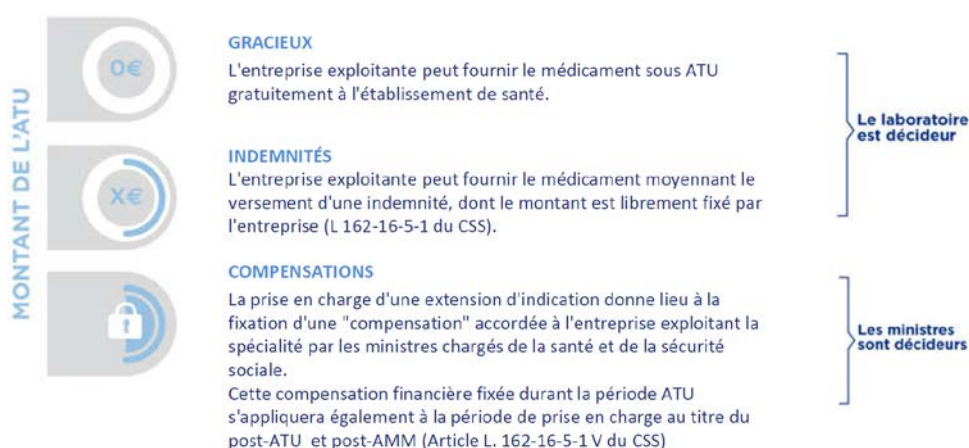


Figure 21 : Fixation du montant de l'ATU

2) Prise en charge des dispositifs ATU & post-ATU

a) Dispositif ATU

Lorsque l'ATU est payante, la prise en charge est actée par arrêté du Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, selon l'évaluation de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et après avis de Direction de la Sécurité Sociale (DSS) de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

²⁶ Pour rappel, le prix facial d'un médicament est le prix théorique négocié avec le CEPS, distinct du prix net qui résulte de l'application de mécanismes de remises et qui est le prix réellement payé par l'Assurance Maladie. (84) Ce système permet de négocier un prix public relativement élevé, tout en bénéficiant de remises protégées par le secret des affaires. (2)

De fait, la **spécialité pharmaceutique sous ATU bénéficie d'une prise en charge à 100 % du produit, jusqu'à la publication du prix et du remboursement** du médicament dans l'indication obtenue dans le cadre de l'AMM, qu'elle soit issue de la primo-inscription à l'AMM ou d'une extension d'indication. (102)

i. Avant la LFSS 2019

Avant la LFSS de 2019, une prise en charge précoce pouvait uniquement être autorisée dans les cas suivants :

1. **Au titre de la « primo-ATU »** : pour un médicament faisant l'objet d'une ATU dans une première indication ;
2. **Au titre du dispositif post-ATU** : qui permet d'assurer la poursuite de la prise en charge de ces « primos-ATU » dès lors qu'elles ont fait l'objet d'une AMM et jusqu'à leur inscription au remboursement (cf. *a posteriori* [partie 2.VI.5](#)).

La procédure relative à la prise en charge des médicaments relevant de ces 2 situations reste inchangée. (115)

ii. Nouveautés de la LFSS 2019

La LFSS 2019 a permis d'élargir les situations dans lesquelles un accès précoce à certains produits de santé peut être autorisé et faire l'objet d'une prise en charge :

1. **Au titre de l'ATUc par extension d'indication** : pour les nouvelles indications d'un médicament disposant d'une AMM pour au moins l'une de ses autres indications ;
2. **Au titre de l'« accès direct au post-ATU »** : pour les médicaments n'ayant pas bénéficié pour une indication particulière d'une ATU et qui disposent d'une AMM dans l'indication considérée (cf. ensuite [partie 2.IX.2.b](#)) ;
3. **Pour les dispositifs médicaux** (le cas des dispositifs médicaux n'est pas abordé dans cette thèse).

Seule la prise en charge au titre de l'ATUc par extension d'indication est développée ci-après.

❖ Modalités de prise en charge des ATUc par extension d'indication

✓ Demande de prise en charge d'une ATUc par extension d'indication

Pour que cette prise en charge soit effective aux termes de l'ATUc par extension d'indication, le **dépôt de la demande de prise en charge précoce doit être concomitant au dépôt de la demande d'inscription sur les listes ouvrant droit à la prise en charge**, ou sur l'une d'elles.

Une fois le dossier déposé et complet, le **Ministère des Solidarités et de la Santé** en accuse réception au demandeur, ce qui enclenche le point de départ du délai de **45 jours d'évaluation de cette demande de prise en charge de l'ATUc par extension d'indication**.

Les ministres doivent alors évaluer l'éligibilité de ces demandes :

- **En cas d'éligibilité de la demande** : les ministres informent le demandeur du montant de la compensation fixée dans le respect des délais. Le demandeur en accuse réception et indique aux ministres s'il donne son accord pour finaliser la procédure de prise en charge précoce.
 - En cas d'accord, l'arrêté de prise en charge précoce est publié ; (115)
 - À noter que lorsque la spécialité est déjà prise en charge au titre de l'une des listes remboursables, la prise en charge s'effectue pour chaque indication considérée individuellement, selon le prix de vente en vigueur. (104)
 - En cas de désaccord du laboratoire, la demande de prise en charge précoce est réputée abandonnée.
- **En cas d'inéligibilité de la demande** : les ministres en informent le demandeur en motivant leur décision. (Figure 22)

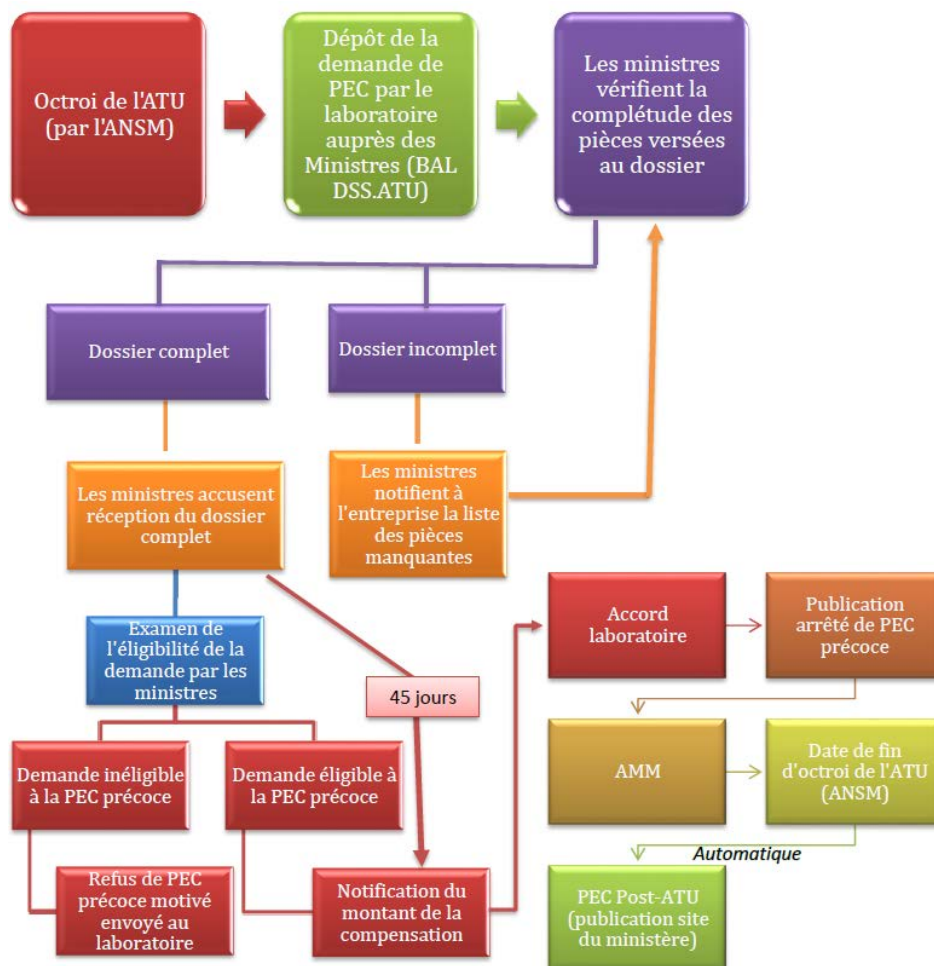


Figure 22 : Circuit d'approbation à la prise en charge précoce des ATUc par extension d'indication (115)

✓ Pour faire valoir la prise en charge de l'ATUc par extension d'indication

– Mentions obligatoires du prescripteur sur l'ordonnance

L'acte prévoyant la prise en charge d'une spécialité au titre d'une ATUc par extension d'indication peut parfois être assorti, par la décision initiale ou par une décision ultérieure, d'une mention prévoyant que la spécialité n'est prise en charge par l'Assurance Maladie que si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance des éléments relatifs aux circonstances et aux indications de la prescription. (115)

En tout cas, la prise en charge par l'Assurance Maladie pour tout produit de santé en application de la LFSS 2019, est subordonnée par la mention du prescripteur sur l'ordonnance sous chaque ligne de prescription, avec la mention suivante :

« La prise en charge de cette spécialité / produit ou prestation intervient dans le cadre d'une prise en charge précoce par l'Assurance Maladie. À ce titre, cette prise en charge ne peut être que transitoire. » (105)

➤ Codification des indications prises en charge

Une note d'information de la DGOS et de la DSS est parue en date du 29 mars 2019, concernant la mise en œuvre du codage de l'indication dans laquelle un médicament bénéficie d'une prise en charge au titre d'une ATUc par extension d'indication ou du post-ATU associé.

Elle y précise notamment que :

- La prise en charge d'une spécialité faisant l'objet d'une ATU ou bénéficiant du dispositif post-ATU est conditionnée par la transmission de l'indication pour laquelle ladite spécialité a été prescrite.
- Chacune des indications de ces spécialités fait l'objet d'un codage rendu public qui devra être transmis à des fins de facturation.

Ces dispositions sont applicables depuis le 1^{er} septembre 2019. Par dérogation, elles ne sont entrées en vigueur qu'au 1^{er} janvier 2020 pour les médicaments déjà inscrits sur la liste de rétrocession au titre de leur ATU.

La mise en place de cette codification a pour objectif d'améliorer le suivi du financement des ATU et de s'assurer du respect de leurs indications. (116)

b) Dispositif post-ATU

L'obtention d'une AMM ou d'une extension d'indication met fin à la phase d'ATU. Arrive ensuite la phase dite post-ATU, durant laquelle les conditions de prescription de la spécialité pharmaceutique sont celles de l'AMM ; la seule caractéristique étant que le médicament continue d'être délivré à l'hôpital, le temps d'obtenir le taux de remboursement et le prix du médicament, dans le cadre de cette autorisation.

i. Définition du post-ATU

On appelle post-ATU, la **période qui fait suite à la fin du programme d'ATU jusqu'à la prise d'effet du prix et du remboursement du médicament publiés au Journal Officiel de la République Française (JORF).**

Ainsi, cette phase dite post-ATU permet de prendre le relai de la prise en charge de l'ATU, le temps de la procédure d'instruction du remboursement par la CT de la HAS et de la négociation du prix avec le CEPS, dans le cadre de l'AMM.

ii. Modalités de passage en post-ATU

La date de fin d'ATU de cohorte, de même que celle d'ATU de cohorte par extension d'indication, est fixée par le directeur général de l'ANSM, lorsque le produit bénéficiant d'un de ces dispositifs, s'est vu octroyer une **approbation d'AMM ou d'extension d'indication**.

Cette date est néanmoins convenue avec le laboratoire et dépend essentiellement du délai nécessaire à la mise en conformité de la notice et de l'étiquetage approuvés dans le cadre de l'AMM ou de l'extension d'indication, et le cas échéant, à la mise en œuvre du plan de minimisation du risque dans le cadre du plan de gestion des risques.

Le laboratoire a donc un **délai de 1 à 3 mois** à compter de la notification de la décision d'AMM ou d'extension d'indication, sauf exception, pour **passer du statut ATU au statut post-ATU**, et donc pour passer des présentations ATU aux présentations commerciales.

Cette date de fin d'ATU ne tient en aucun cas compte des délais nécessaires à la publication de l'arrêté d'agrément aux collectivités pris dans le cadre de l'AMM ou d'une extension d'indication, ni de celle actant l'inscription de la spécialité pour l'indication revendiquée sur une des listes ouvrant droit à la prise en charge par la solidarité nationale. (101,102) (Figure 23)



Figure 23 : Passage de l'ATU au post-ATU

iii. Modalités de prise en charge du dispositif post-ATU

❖ Avant la LFSS 2019 : Primos-ATU

✓ ATU_n & ATU_c

Dans le cadre d'une ATU_n ou d'une ATU_c, **sous réserve que le laboratoire dépose une demande d'inscription sur les listes ouvrant droit à la prise en charge** du produit auprès de la CT dans le **mois qui suit l'octroi de la primo-AMM**, le médicament bénéficie d'une **prise en charge à 100 %**, en relai de l'ATU, au titre du dispositif post-ATU.

Par ailleurs, s'il y a manquement du respect de ce délai de 30 jours pour le dépôt de la Note d'Intérêt Thérapeutique²⁷ (NIT), valant preuve de la demande d'inscription à la prise en charge auprès de la CT, une pénalité à l'encontre du laboratoire est appliquée : la durée de la garantie de prix européen est réduite à due concurrence du retard constaté (cf. précédemment [partie 1.II.4.b.ii](#)).

Pour que la solution thérapeutique puisse bénéficier du dispositif post-ATU, il est indispensable qu'elle soit inscrite sur le « **tableau des dispositifs pérennes** », mis en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé, par la DGOS, après confirmation auprès de la DSS.

Une fois la **prise en charge aux termes de la période post-ATU** confirmée, elle est **effectuée sur la base du montant de l'indemnité déclaré** par le laboratoire lors de la phase ATU, jusqu'à ce qu'une décision soit prise par les autorités ministérielles au regard de la demande déposée par le laboratoire, pour le prix et le remboursement de la spécialité. (102)

Ces mesures restent inchangées et en vigueur suite à aux modalités apportées par la LFSS 2019.

❖ Nouveautés de la LFSS 2019

✓ ATUc par extension d'indication

À ces dispositions existantes, s'ajoute la **possibilité pour une ATUc par extension d'indication**, au même titre que pour une ATUn ou une ATUc, de **bénéficier du dispositif post-ATU**, permettant ainsi la prise en charge de la spécialité pour l'indication revendiquée en ATUc par extension d'indication jusqu'à la prise d'effet du prix et du remboursement de la spécialité pour l'indication finalement obtenue dans le cadre de cette extension d'indication.

La prise en charge par l'Assurance Maladie des ATUc par extension d'indication n'est effective que depuis l'entrée en vigueur du [décret d'application du 20 août 2019](#), faisant suite à l'[article 65 de la LFSS 2019](#), relatif aux modalités de prise en charge précoce de certains produits de santé.

Il fallait alors, pour que cette prise en charge en post-ATU soit possible, que le médicament concerné soit encore sous ATUc par extension d'indication au moment de l'entrée en vigueur du décret, le 23 août 2019.

De plus, dans le cas où un médicament ferait l'objet d'une **ATUc dans plusieurs indications**, l'**octroi d'une AMM dans une ou plusieurs indications de l'ATUc n'interrompt pas le dispositif post-ATU pour les autres indications de l'ATUc**. (103)

²⁷ La NIT est le dossier technique d'un médicament soumis à l'examen de la Commission de la Transparence par l'industriel. Il constitue une argumentation pour la détermination du niveau de SMR. (117)

✓ Accès direct au post-ATU

L'[article 65 de la LFSS 2019](#) a ouvert la possibilité d'une **prise en charge précoce et temporaire** pour les **médicaments n'ayant pas bénéficié, pour une indication particulière d'une ATU et qui disposent d'une AMM dans l'indication considérée.**

➤ Critères de prise en charge précoce & temporaire

La prise en charge précoce et temporaire par l'Assurance Maladie d'une indication au titre de l'accès direct au post-ATU, est subordonnée à l'évaluation de la CT (cf. auparavant [partie 1.II.4.c.ii](#)).

La CT examine le dossier et veille au respect, pour chacune des indications considérées pour la prise en charge aux termes de l'accès direct au post-ATU, de l'ensemble des conditions suivantes :

1. La spécialité est destinée à traiter une **maladie grave ou rare** ;
2. Il n'existe **pas de comparateur pertinent**, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité ;
3. La **mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée** sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;
4. La spécialité est susceptible d'être **innovante** ;
5. La spécialité est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une **efficacité cliniquement pertinente et un effet important**, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

L'avis de la CT est ensuite envoyé au **Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale** qui établit le cas échéant, un **arrêté de prise en charge et fixe le montant de la compensation**. (91,104)

➤ Modalités de prise en charge précoce & temporaire

Ce dispositif d'accès direct au post-ATU est dépendant de la fixation d'une compensation pour la spécialité pharmaceutique concernée ; le montant étant notifié au laboratoire exploitant dans un délai de 45 jours à compter de la réception par le Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale de l'avis de la CT.

Cette prise en charge n'est possible que si le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée dépose concomitamment sa demande de prise en charge précoce à sa demande d'inscription sur les listes de médicaments remboursables ou sur l'une d'elles.

Ainsi, la prise en charge dérogatoire est établie aux seules conditions que ces exigences soient satisfaites :

- AMM dans l'indication ;
- Avis de la Commission de la Transparence accordant la prise en charge ;
- Publication de la prise en charge par arrêté du Ministère des Solidarités et de la Santé ;
- Compensation fixée par ce même Ministère. (Figure 24) (103,115)

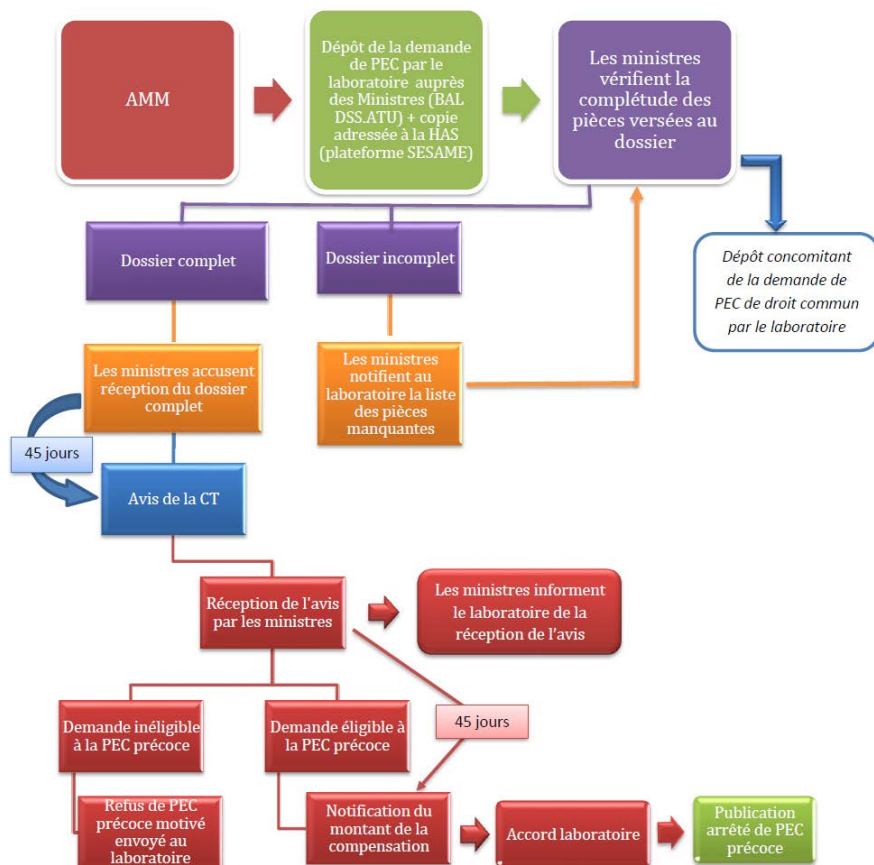


Figure 24 : Circuit d'approbation de la prise en charge précoce temporaire au titre de l'accès direct au post-ATU (115)

✓ Codifications des indications prises en charge

De la même façon que pour la prise en charge en des médicaments sous ATU (cf. précédemment [partie 2.VI.5.c.ii](#)), la prise en charge pour toute spécialité bénéficiant du dispositif post-ATU est conditionnée par la transmission de l'indication pour laquelle ladite spécialité a été prescrite, à des fins de facturation. (116)

iv. Périmètre de prise en charge du dispositif post-ATU

❖ Primos-ATU & ATUc par extension d'indication

Avant l'entrée en vigueur du [décret d'application du 20 août 2019](#), le périmètre de prise en charge du **dispositif post-ATU** s'étendait **uniquement aux spécialités pharmaceutiques ayant bénéficié du programme d'ATUn ou d'ATUc** ; sauf si l'indication revendiquée pendant l'ATU faisait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de son AMM.

Depuis, le périmètre de prise en charge en post-ATU s'étend également aux médicaments ayant bénéficié d'une ATUc par extension d'indication.

Ainsi, lorsque la **prise en charge d'une spécialité pharmaceutique en post-ATU est confirmée**, le médicament bénéficie à ce titre, d'une **prise en charge à 100 % du produit**, jusqu'à la publication du prix et du remboursement du médicament dans l'indication obtenue dans le cadre de l'AMM, qu'elle soit issue de la primo-inscription à l'AMM ou d'une extension d'indication.

La prise en charge de la solution thérapeutique s'effectue selon plusieurs schémas. (Figure 25) (102)

✓ Initiation de traitement pendant l'ATU

Les patients ayant initié leur traitement pendant la période d'ATU, que ce soit dans le cadre d'une ATUn, d'une ATUc ou d'une ATUc par extension d'indication, ont une continuité de prise en charge à 100 % de leur médicament en post-ATU dans cette même indication. (102)

Dans le cas où l'indication obtenue en AMM ou en extension d'indication est restrictive par rapport à celle en ATU, la prise en charge du médicament au titre du post-ATU ne sera effective que pendant 1 an.

✓ Initiation de traitement en post-ATU

▪ ATUn

Le traitement utilisé pour une initiation de traitement en post-ATU d'une spécialité ayant bénéficié d'une ATUn, ne pourra pas être pris en charge en post-ATU.

▪ ATUc & ATUc par extension d'indication

Plusieurs cas sont possibles pour les patients faisant l'objet d'une initiation de traitement en post-ATU d'une spécialité ayant bénéficié d'une ATUc classique ou par extension d'indication :

- L'indication de l'ATUc est identique à celle de l'AMM ou de l'extension d'indication : le patient bénéficie du médicament qui est pris en charge à 100 % en post-ATU dans cette indication.
- L'indication de l'ATUc diffère de celle de l'AMM ou de l'extension d'indication :

- L'indication de l'ATUc est plus restreinte que celle de l'AMM ou de l'extension d'indication : à compter de l'avis positif du CHMP et dans un délai de 2 semaines maximum, la CT doit identifier l'existence d'alternatives thérapeutiques couvrant la partie de l'indication qui diffère. (118)
 - S'il n'existe pas d'alternative thérapeutique couvrant cette partie de l'indication, le patient pourra bénéficier du traitement pris en charge à 100 % en post-ATU.
 - S'il existe une alternative thérapeutique à cette partie de l'indication, mais que le patient y est résistant ou contre-indiqué, le patient pourra bénéficier du traitement pris en charge à 100 % en post-ATU.
 - S'il existe une alternative thérapeutique à cette partie de l'indication, et que le patient n'y est pas résistant ou contre-indiqué, le patient ne pourra pas bénéficier du traitement pris en charge en post-ATU.
- L'indication de l'ATUc est plus large que celle de l'AMM ou de l'extension d'indication : la prise en charge du produit en post-ATU se fait sur la base de l'indication de l'AMM ou de l'extension d'indication. Cependant, si l'indication de l'ATUc fait l'objet d'une évaluation en cours pour une extension d'AMM, la prise en charge post-ATU du produit pourra se faire sur l'indication de cette ATU. (Figure 25) (102)

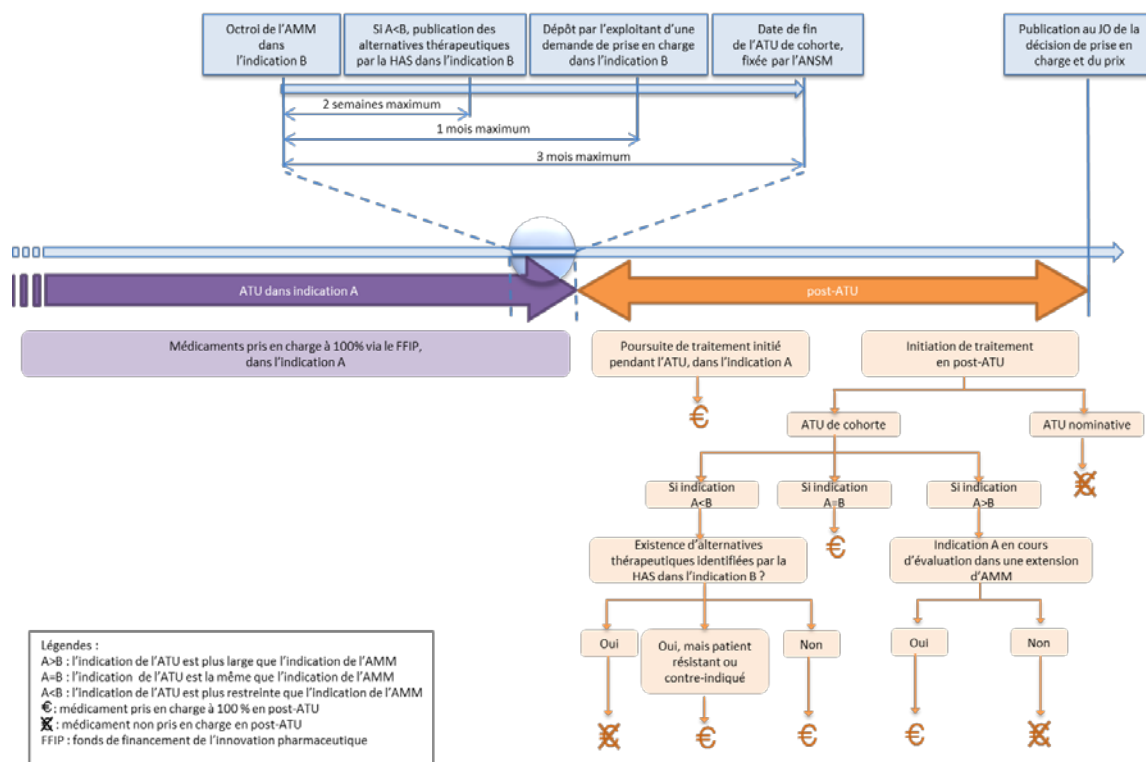


Figure 25 : Modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU (102)

✓ Accès direct au post-ATU

Avant mars 2019, le périmètre de prise en charge du **dispositif post-ATU** s'étendait **uniquement aux spécialités pharmaceutiques ayant bénéficié du programme d'ATU** ; sauf si l'indication revendiquée pendant l'ATU faisait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de son AMM.

Depuis le 23 août 2019, il est dorénavant admis la possibilité d'une prise en charge précoce et temporaire pour les médicaments n'ayant pas bénéficié, pour une indication particulière d'une ATU et qui disposent d'une AMM dans l'indication considérée (cf. antérieurement [partie 2.IX.2.b.iii](#)).

v. Modalités de fin de la prise en charge au titre de la période post-ATU

La prise en charge de la spécialité pharmaceutique, au titre de la période post-ATU pour chaque indication thérapeutique considérée individuellement, peut être mise à mal dès lors qu'une de ces situations survient :

1. **Décision d'inscription** sur une des 2 listes ouvrant droit à la prise en charge : liste agréée aux collectivités ou liste des médicaments pris en charge à la ville ;
2. **Refus d'inscription** sur ces 2 listes ouvrant droit à la prise en charge ;
3. **Évaluation défavorable** de l'indication lors de la demande d'AMM ou d'extension d'indication ;
4. Pour les médicaments issus de la primo-inscription à l'AMM : **aucune demande d'inscription sur les 2 listes** ouvrant droit à la prise en charge n'est **effectuée dans les 30 jours suivant l'obtention de l'AMM** ;
5. Pour les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM : **aucune demande d'inscription n'est déposée concomitamment à la demande de prise en charge au titre du post-ATU** ;
6. **L'entreprise retire sa demande d'inscription sur les 2 listes** ouvrant droit à la prise en charge ;
7. **Sur arrêté du Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale** :
 - o Si une **alternative thérapeutique est déjà prise en charge** au titre des médicaments agréés aux collectivités, des médicaments pris en charge à la ville ou encore par la liste en sus ;
 - o Si les **conditions et engagements** relatifs au dépôt d'AMM ou de l'extension d'indication et à la fourniture d'une PUT avec recueil d'informations **ne sont pas respectés**. (119)

c) Continuité des traitements initiés durant la période ATU & post-ATU

La prise en charge d'une spécialité pharmaceutique, pour une indication particulière, implique l'engagement par le laboratoire exploitant la spécialité d'assurer la continuité des traitements initiés, dans 2 cas différents :

1. Pendant l'ensemble de la période de prise en charge **ATU ou post-ATU** et **pendant une durée minimale d'un an** à compter de la décision d'**arrêt de commercialisation** ;
2. Pendant l'ensemble de la période de prise en charge **ATU ou post-ATU** et **pendant 45 jours** si l'indication concernée fait l'objet d'un **refus de prise en charge sur les listes des médicaments remboursables**.

Néanmoins, ces dispositions ne s'appliquent pas si la spécialité, pour l'indication concernée, fait l'objet d'un arrêt de commercialisation pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité des patients.

En cas de non-respect de cette obligation de continuité de traitement, le CEPS prononce à l'encontre du laboratoire, une pénalité financière maximale de 30 % du chiffre d'affaires hors-taxes réalisé en France par l'entreprise au cours des 24 mois précédant le manquement. (120)

3) Enveloppes budgétaires allouées aux dispositifs ATU & post-ATU

Les modes de financement de ces dispositifs d'ATU et de post-ATU ont évolué dans le temps. Les différentes enveloppes budgétaires auxquelles ont été affectées ou sont affectées les dépenses liées aux ATU et au dispositif post-ATU sont de ce fait explicitées ci-dessous.

a) Dotation MERRI

Jusqu'en décembre 2016, les dépenses de médicaments sous ATU ou bénéficiant du dispositif post-ATU, étaient prises en charge par une dotation spécifique au titre des Missions d'Enregistrement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI).

Cette dotation MERRI était une enveloppe fixe octroyée aux hôpitaux selon un budget calculé sur la base des travaux de recherche et d'innovation de l'hôpital ; le financement étant réparti en fonction d'indicateurs de résultats ou de moyens, avec une forte valeur incitative.

Ce système de financement des ATU n'était cependant plus viable. À la fois du fait de l'inégalité qui en résultait puisque les hôpitaux publics bénéficiaient de financements publics contrairement aux cliniques privées, mais aussi à cause du nombre croissant d'ATU. (121)

b) Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP)

L'[article 49 de la LFSS de 2017](#) abroge le mode de financement par dotation MERRI des produits sous ATU ou bénéficiant du dispositif post-ATU et introduit le Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP).

Ce FFIP est géré par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), branche affiliée à l'Assurance Maladie.

Ce mode de financement vise à lisser les dépenses de médicaments innovants et coûteux. Les ressources de ce fonds comprennent l'ensemble des remises perçues pour les produits pris en charge au titre des ATU et post-ATU, de la liste en sus, de la rétrocession ainsi que celles relatives aux dispositifs de régulation macroéconomique qui leur sont liées.

Ainsi depuis le 1^{er} janvier 2017, la prise en charge des dépenses de médicaments bénéficiant d'une ATU ou du dispositif post-ATU, mais également ceux inscrits sur la liste en sus et sur la liste de rétrocession se fait au fil de l'eau, en sus du Groupe Homogène de Séjours (GHS).

Le montant remboursé est le prix d'achat indiqué par l'établissement, toutes taxes comprises. Pour bénéficier de ce remboursement, les établissements de santé doivent déclarer l'ensemble des prescriptions des produits sous ATU de l'hôpital, et ce, grâce au codage par Unité Commune de Dispensation (UCD) de ces produits. (102,122)

4) Mécanismes de régulation financière

Pour un tel dispositif, qui permet l'accès précoce aux traitements les plus innovants et qui plus est, totalement pris en charge par la collectivité, il est essentiel pour la soutenabilité financière de ce programme, qu'il y ait des mécanismes de régulation financière.

Ceux exposés ci-dessous sont les principaux outils de régulation et sont modifiés régulièrement au fil des années, par l'adoption annuelle de la LFSS.

L'[article 97 de la LFSS de 2017](#) a été adopté dans l'**objectif de préserver les dispositifs d'ATU et de post-ATU en assurant leur soutenabilité financière pour l'Assurance Maladie.**

En ce sens, cette mesure qui permet un accès précoce plus régulé, repose sur un **partage des coûts entre l'industriel et la collectivité**, au moyen de 2 leviers :

- Un plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient ;
- Un mode de calcul pour le montant du remboursement rétroactif. (119)

a) Plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient

Le premier levier est un **plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient** au titre des produits sous ATU ou en post-ATU, pour tout produit dont **le chiffre d'affaires annuel hors taxe est supérieur à 30 millions d'euros** et lorsque le **coût excède 10 000 euros par patient, par an**.

En effet, parce que le montant des indemnités est uniquement déterminé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation de ces spécialités sous ATU, ce dernier est tenu de déclarer au CEPS :

- Dans le mois qui suit l'octroi de l'ATU par l'ANSM, l'indemnité ou la compensation maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit en ATU concerné. Ces déclarations sont ensuite rendues publiques sur le site du CEPS ;
- Le 15 février de chaque année, le chiffre d'affaires correspondant aux médicaments sous ATU ainsi que le nombre d'unités fournies au titre de l'année civile précédente.

Si au 31 mars de chaque année, sur la base des données fournies au CEPS par la CNAM et des données issues du système d'information, il apparaît que pour un médicament dont au moins une des indications est prise en charge au titre d'une ATU ou du dispositif post-ATU, le montant moyen pris en charge par patient pour l'année civile précédente excède le plafonnement, le surplus se traduit par un remboursement rétroactif annuel à l'Assurance Maladie par le laboratoire pharmaceutique, sous forme de remises.

Le **montant du remboursement** est alors estimé sur la base du **calcul de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé et le montant de 10 000 euros multiplié par le nombre de patients traités**.

Ce nombre de patients traités est déterminé au prorata de la durée de traitement moyenne sur l'année civile considérée. (84,119)

b) Mode de calcul pour le montant du remboursement rétroactif

Le second levier est le **mode de calcul pour le montant du remboursement rétroactif, sous forme de remises, du différentiel entre l'indemnité ou la compensation de l'ATU et le prix du médicament défini par le CEPS**.

Le calcul de la remise ATU et post-ATU se fait sur la base d'un prix net de référence.

Si le prix net de référence d'une spécialité, **calculé par le CEPS sur la base des prévisions de ventes sur 3 ans et des remises produits négociées**, est inférieur au montant de l'indemnité déclarée au comité ou à la compensation fixée par le Ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, le laboratoire doit reverser à l'Assurance Maladie, la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé, au titre de la période s'étendant de l'obtention de l'ATU à la première date d'inscription au remboursement, minoré le cas échéant, des remises effectuées sur cette même période et de celles qui auraient résulté de la valorisation des unités vendues au prix net de référence.

D'après le rapport d'activité de 2018 du CEPS, le montant des remises ATU et post-ATU en 2018, s'élèvent à 177 millions d'euros ; remises ne concernant pas plus de 11 spécialités pharmaceutiques. (84,119)

Gardant en mémoire la prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie des produits bénéficiant du dispositif ATU ou post-ATU, ces modèles de régulation permettent de contrôler et de réguler les dépenses publiques de santé.

X. Publicité & ATU

1) Pendant l'ATU

Toute indication d'une spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une ATU ne peut faire l'objet de publicité.

Cependant, en raison de la spécificité des médicaments sous ATU, une information relevant du bon usage à destination des professionnels de santé peut être établie. Cette communication devra alors être convenue et préalablement validée par l'ANSM. (101)

2) Pendant le post-ATU

Dès lors que le produit est en post-ATU, la publicité sur l'indication de l'AMM ou de l'extension d'indication devient possible.

Par définition, ce statut post-ATU remplit bien la condition *sine qua non* à laquelle seuls les médicaments ayant une AMM peuvent faire l'objet d'une publicité.

Ainsi, la publicité pour ces médicaments doit être soumise à une autorisation préalable à la diffusion, délivrée par l'ANSM. Ce contrôle *a priori* se traduit par la délivrance d'un visa, dénommé « Visa PM » pour les Professionnels de Santé.

XI. Quelques chiffres clefs

Ce dispositif d'ATU étant une réelle opportunité pour les patients mais aussi pour les industriels, il est largement utilisé d'année en année. (Figure 26)

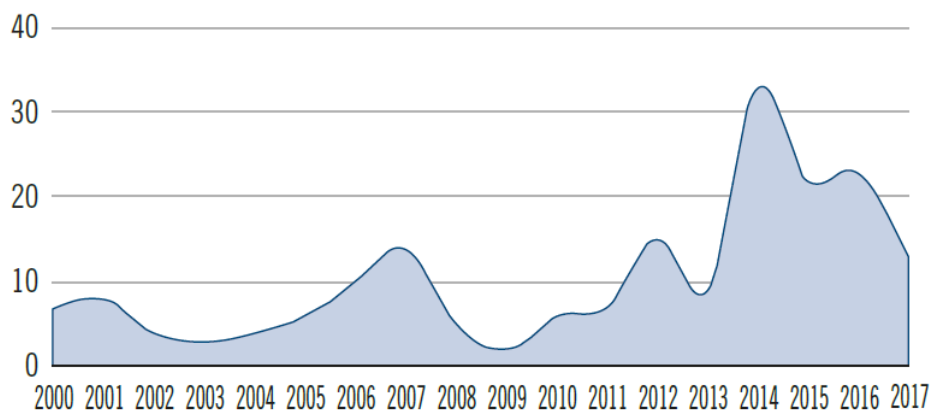


Figure 26 : Nombre d'ATUc octroyées par l'ANSM entre 2000 et 2017 (2)

N'ayant pas toutes les informations afin d'analyser cette courbe, cette dernière est uniquement une illustration de l'évolution du nombre d'ATUc. Il paraît néanmoins intéressant de noter que de cette courbe, se distinguent 3 périodes :

- De 2000 à 2009 : période où le nombre d'ATUc octroyées chaque année reste relativement faible et stable ;
- De 2010 à 2014 : période où le nombre d'ATUc augmente de manière significative. Il y a en moyenne 14 ATUc par an sur cette période, avec un pic de 33 ATUc en 2014 ;
- De 2015 à 2017 : période qui semble indiquer un ralentissement progressif du nombre d'ATUc octroyées. (2,123)

Par ailleurs, l'évolution du nombre d'ATUn est différente de celle des ATUc. (Tableau I et Tableau II)

Tableau I : Bilan des ATU nominatives de 2014 à 2018 (56)

BILAN DES ATU NOMINATIVES					
	2014	2015	2016	2017	2018
OCTROIS D'ATU _N	25 521	24 791	27 095	22 295	21 633
MEDICAMENTS MIS A DISPOSITION PAR AN	208	219	205	253	217
PATIENTS INCLUS	18 831	17 829	19 625	16 621	15 987
INITIATION DE TRAITEMENT	Dont 12 822	Dont 12 175	Dont 14 029	Dont 11 390	Dont 11 342

Tableau II : Bilan des ATU de cohorte de 2014 à 2018 (56)

BILAN DES ATU DE COHORTE					
	2014	2015	2016	2017	2018
NOUVELLES SUBSTANCES AYANT OBTENU UNE ATU _C	25	13	10	11	20
MEDICAMENTS SOUS ATU _C AYANT OBTENU L'AMM	24	12	9	8	16
PATIENTS NOUVELLEMENT INCLUS	12 111	10 216	11 909	8 250	5 642

En effet, les chiffres entre 2014 et 2018, reflètent une utilisation plus ou moins constante des ATU_n qui s'élève à une moyenne de 21 638 d'ATU_n octroyées par an. L'utilisation des ATU_C est, quant à elle, plus éparse. Comme vu précédemment, il y a eu un pic d'ATU_C en 2014, avec une baisse sensible du nombre d'ATU_C dans les années qui suivent, pour remonter progressivement depuis l'année 2016.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces différentes tendances.

Tout d'abord, la montée en puissance des ATU_C depuis 2012, et particulièrement entre 2013 et 2014, peut s'expliquer en partie par la politique engagée en 2012 par l'ANSM qui visait à « *privilégier, pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable et encadré aux traitements innovants, par le développement des ATU* ».

Parallèlement à cette volonté de l'ANSM, la période de 2014 est aussi accompagnée par la découverte de nouveaux traitements contre l'hépatite C, dont la plupart ont pu bénéficier du dispositif ATU et post-ATU associé.

La principale molécule innovante, le *sofosbuvir*, commercialisé sous le nom de Solvadi®, a bénéficié du dispositif ATU et post-ATU associé entre octobre 2013 et novembre 2014. Les autres molécules utilisées dans cette pathologie, comme Daklinza®, Olysio® ou encore Harvoni®, ont eux aussi bénéficié de ce programme de mise à disposition précoce courant 2014. C'est une des raisons pour lesquelles la période entre 2010 et 2014 est autant marquée par une forte hausse du nombre d'ATU_C octroyées. Dans la même logique, quand tous les médicaments disponibles contre l'hépatite C sont sortis des programmes d'ATU et de post-ATU, il s'observe alors une nette diminution du nombre d'ATU_C octroyées entre 2014 et 2016.

Pour autant, cette même période est également empreinte par l'arrivée de nouvelles innovations médicamenteuses, comme les molécules anticancéreuses et plus spécifiquement la classe thérapeutique des anticorps anti-PD1. Par exemple, Opdivo®, nouvelle génération d'immunothérapie dans le traitement des cancers, a bénéficié de l'ATU à partir de décembre 2014 et Keytruda® est entrée dans le dispositif ATU en août 2014. Ces deux molécules sont sorties du dispositif ATU et post-ATU en janvier 2017. (124)

Ainsi, en 2018, 26 spécialités pharmaceutiques correspondant à 20 substances actives ont été autorisée dans le cadre des ATUc, dont 13 nouvelles substances dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie. (56)

Sur l'année 2019, l'ANSM a octroyé 6 ATUc par extension d'indication, majoritairement dans le domaine de l'onco-hématologie. (107)

Toutes ces émergences d'innovations médicamenteuses engendrent inévitablement une hausse des dépenses publiques de la Sécurité Sociale.

Au niveau des dépenses en santé, la consommation de médicaments s'élève en 2017 à 37,8 milliards d'euros, dont 32,6 milliards en ville et 5,2 milliards à l'hôpital. Sur ces 5,2 milliards d'euros, 869 millions d'euros ont été dépensés pour les ATU. Les ATU représentent ainsi 16,7 % des dépenses de santé attribuées aux médicaments à l'hôpital. (Figure 27) (125)

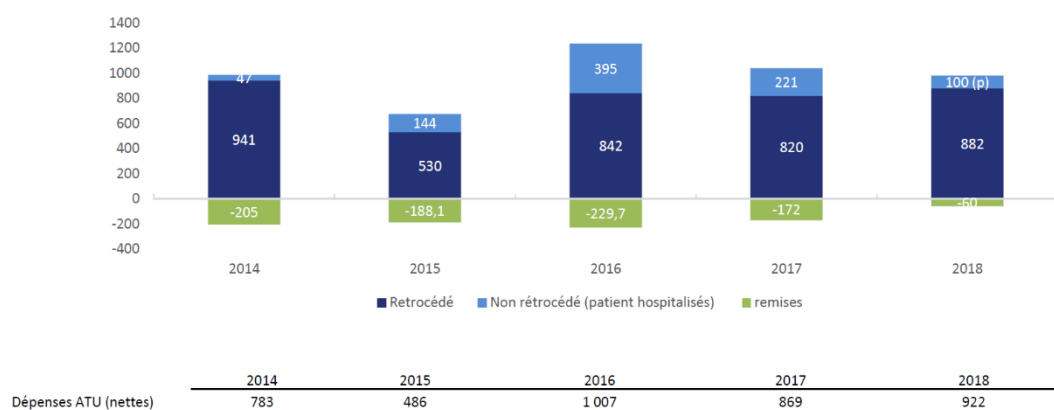


Figure 27 : Dépenses en santé relatives aux ATU

Ce dispositif, bien que coûteux, est **devenu un système à part entière de notre système de soins**, créant un **cadre légal et sécurisé de l'accès précoce des médicaments au bénéfice des patients**.

Avec l'élargissement du programme d'ATU aux extensions d'indication en 2019, la dépense de santé s'en retrouve arithmétiquement, donc inéluctablement alourdie. Il apparaît toutefois que cette tendance tend à s'amenuir, notamment avec l'introduction d'un seuil d'ATU mis en place par la LFSS 2020.

XII. En conclusion, l'ATU

Au-delà de l'élargissement du dispositif d'accès précoce en France, l'[article 65 de la LFSS 2019](#) est surtout une réponse à la complexité du cadre réglementaire français, elle-même à l'origine des délais d'accès aux marchés longs des médicaments en France. (2)

Bien que notre environnement normatif ait été pensé, à la fois pour l'égal accès pour tous les patients aux traitements, et ce, dans les meilleures conditions possibles, mais aussi pour la préservation de notre système de soins solidaire, il n'empêche que de l'AMM jusqu'à l'accessibilité du médicament sur le marché, s'écoule plus de 2 ans et demi ; des années durant lesquelles le patient n'a pas accès au traitement. (2,126)

Or, d'après le LEEM, il est estimé que le programme d'ATU permet une mise à disposition précoce du médicament d'environ 210 jours avant l'AMM, ce qui signifie que ce dispositif permet un gain de temps de plus de 3 ans. Un gain de temps tout à fait considérable, sachant que ce dispositif concerne les innovations médicamenteuses destinées à traiter des patients atteints de maladies rares ou graves, ou étant jusqu'ici en échec thérapeutique. (22) (Figure 28)

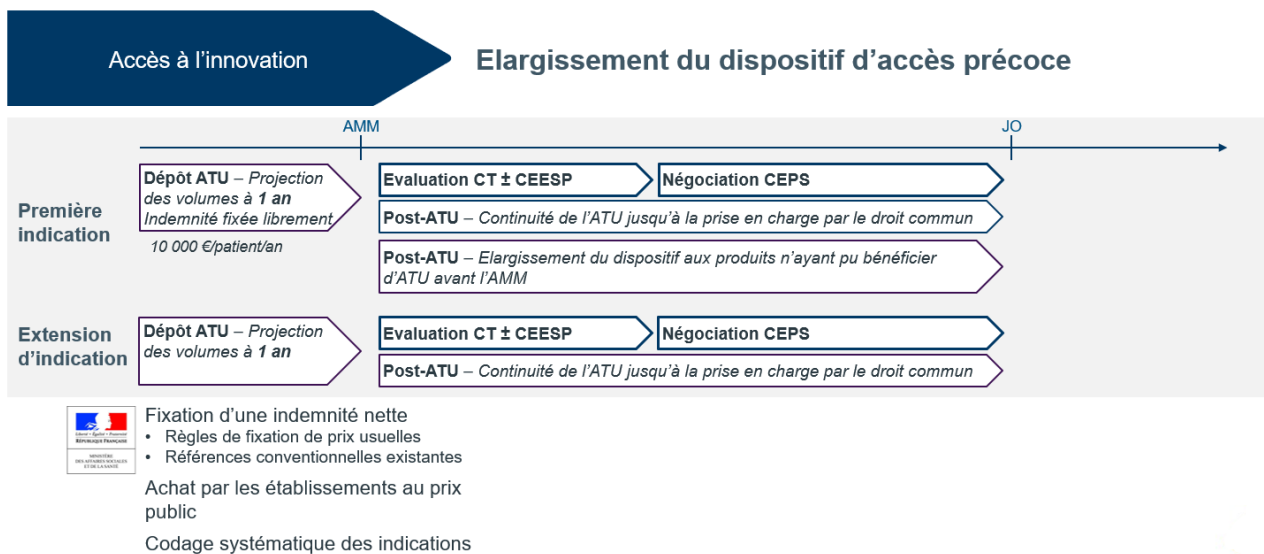


Figure 28 : Les grandes réformes de l'article 65 de la LFSS 2019

Partie 3 : Cas pratique Lynparza®, la 1^{ère} ATUc par extension d'indication

I. Aspects réglementaires & les différentes indications de Lynparza

1) Développement clinique de Lynparza

Le développement clinique de Lynparza, dont la substance active est *olaparib*, couvre plusieurs pathologies, toutes en oncologie, et pour lesquelles les principales études cliniques sont les suivantes : (Figure 29)

- **Cancer de l’ovaire :**
 - o Étude 41 (LynparzaTM gélule) et SOLO-2 (Lynparza® comprimé) : traitement d’entretien du cancer de l’ovaire en 2^{ème} ligne de traitement ; (127,128)
 - o SOLO-1 : traitement d’entretien du cancer de l’ovaire en 1^{ère} ligne de traitement ; (129)
 - o PAOLA-1 : traitement d’entretien du cancer de l’ovaire en 1^{ère} ligne de traitement, en association avec *bévacizumab*. (130)
- **Cancer du sein :**
 - o OlympiAD : traitement d’entretien du cancer du sein en 2^{ème} ligne de traitement ; (131)
 - o OlympiA : traitement d’entretien du cancer du sein en 1^{ère} ligne de traitement. (132)
- **Cancer du pancréas :**
 - o POLO : traitement d’entretien du cancer du pancréas en 1^{ère} ligne de traitement. (133)
- **Cancer de la prostate :**
 - o PROfound : traitement d’entretien du cancer de la prostate en 2^{ème} ligne de traitement ; (134)
 - o PROpel : traitement d’entretien du cancer de la prostate en 1^{ère} ligne de traitement, en association avec *abiraterone*. (135)

2) Les AMM de Lynparza

À ce jour, la spécialité Lynparza dispose d'une AMM pour sa formulation en gélule au dosage de 50 mg et d'une AMM pour son extension de gamme pour sa formulation en comprimé pelliculé aux dosages de 100 et 150 mg.

Les différentes indications obtenues sont le cancer de l'ovaire, le cancer du sein, le cancer du pancréas et la dernière en date, le cancer de la prostate. Elles sont explicitées ci-dessous par pathologie puis par ordre chronologique d'approbation. (Tableau III & Figure 29)

a) Cancer de l'ovaire

i. Lynparza gélule – Étude 41

AstraZeneca a tout d'abord obtenu une **AMM européenne initiale** pour **Lynparza™ 50 mg gélule**, le **16 décembre 2014** dans le **cancer de l'ovaire avancé**.

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (136)

En d'autres termes, Lynparza est donc indiqué en **monothérapie pour le traitement d'entretien à partir de la 2^{ème} ligne**, chez les patientes atteintes du **cancer de l'ovaire avancé avec une mutation des gènes BRCA 1/2**, récidivant après une chirurgie et une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine. Sa posologie est de 400 mg deux fois par jour, soit 16 gélules par jour.

ii. Lynparza comprimé – Étude SOLO-2

En date du **8 mai 2018**, AstraZeneca s'est ensuite vu octroyer une **extension de gamme** permettant l'**ajout de la formulation en comprimé pelliculé** sous deux dosages, **Lynparza® 100 mg et 150 mg**. (137,138)

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (136)

Le libellé de l'indication approuvée pour les comprimés est plus large que la première indication pour les gélules ; la population cible n'étant pas restreinte aux patientes atteintes d'une mutation des gènes BRCA. (139)

iii. Lynparza comprimé – Étude SOLO-1

En date du **12 juin 2019**, la Commission Européenne a octroyé à AstraZeneca une **extension d'indication** pour **Lynparza® 100 et 150 mg, comprimé pelliculé**, dans le **cancer de l'ovaire avancé**.

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 BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. (136)

Lynparza bénéficie donc d'une remontée de ligne, puisqu'initialement indiqué en 2^{ème} ligne de traitement d'entretien lorsque la patiente avec mutation des gènes BRCA 1/2 progresse suite à une chirurgie suivie d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine, Lynparza est désormais aussi indiqué en **post-chimiothérapie de 1^{ère} ligne en entretien**. (140)

b) Cancer du sein – Étude OlympiAD

En date du **8 avril 2019**, la Commission Européenne a octroyé à AstraZeneca une **extension d'indication** pour **Lynparza® 100 et 150 mg, comprimé pelliculé**, dans le **cancer du sein**.

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA 1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements.

Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. (136)

c) Cancer du pancréas – Étude POLO

En date du 3 juillet 2020, AstraZeneca a obtenu une **extension d'indication** pour **Lynparza® 100 et 150 mg, comprimé pelliculé**, dans le **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 BCRA 1/2 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. (136)

d) Cancer de la prostate – Étude PROfound

En date du 3 novembre 2020, AstraZeneca s'est vu octroyer une **extension d'indication** pour **Lynparza 100 et 150 mg, comprimé pelliculé**, dans le **cancer de la prostate**.

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. (141)

Tableau III : Lynparza & ses présentations et indications thérapeutiques ayant obtenues une AMM

NOM DE FANTAISIE	NUMERO AMM UE	DOSAGE	FORME PHARMACEUTIQUE	PATHOLOGIE	NOM DE L'ETUDE	DATE D'OBTENTION DE L'AMM
LYNPARZA	EU/1/14/959/001	50 mg	Gélule	Cancer de l'ovaire	Étude 41 2 ^{ème} ligne de traitement	16/12/2014
	EU/1/14/959/002 EU/1/14/959/003	100 mg	Comprimé pelliculé	Cancer de l'ovaire	SOLO-2 2 ^{ème} ligne de traitement	08/05/2018
					SOLO-1 1 ^{ère} ligne de traitement	12/06/2019
					PAOLA-1 1 ^{ère} ligne de traitement, avec bévacicumab	03/11/2020
					OlympiAD 2 ^{ème} ligne de traitement	08/04/2019
	EU/1/14/959/004 EU/1/14/959/005	150 mg		Cancer du pancréas	POLO 1 ^{ère} ligne de traitement	03/07/2020
				Cancer de la prostate	PROfound 2 ^{ème} ligne de traitement	03/11/2020

Avec la nouveauté réglementaire apportée par la LFSS 2019, cette thèse est l'occasion de présenter la première ATUc par extension d'indication.

En effet, le **10 mars 2019**, l'ANSM a octroyé à AstraZeneca la première ATUc par extension d'indication pour la spécialité Lynparza, indiqué *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 BRCA 1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.* (142)

La suite du propos est par conséquent axé sur le cancer de l'ovaire et les différentes études cliniques de Lynparza dans cette pathologie, permettant ainsi de dépeindre la place de Lynparza dans la stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire avancé, qui de fait, s'est une fois de plus confirmée par la mise en place de la première ATUc par extension d'indication. (Figure 29)



Figure 29 : Développement clinique & événements réglementaires de Lynparza

II. Le cancer de l'ovaire

1) Physiologie des ovaires

Chez la femme, l'organe reproducteur est composé de deux ovaires qui sont des glandes de forme ovoïde, mesurant en moyenne 2 cm sur 4 cm. Ils sont situés dans la cavité pelvienne et reliés de part et d'autre de l'utérus par les trompes de Fallope. (Figure 30)

Ces ovaires sont doués d'une double fonction :

- **Fonction gamétogène** : par laquelle ils assurent la croissance, la maturation puis l'émission mensuelle du gamète femelle qu'est l'ovocyte, qui deviendra à terme un ovule destiné à la fécondation ;
- **Fonction endocrine** : par laquelle ils synthétisent des hormones sexuelles dans la circulation sanguine, dont les principales sont les œstrogènes et la progestérone. Ces hormones régulent le cycle menstruel et définissent les caractères sexuels secondaires (sein, silhouette, voix, etc.). (143,144)

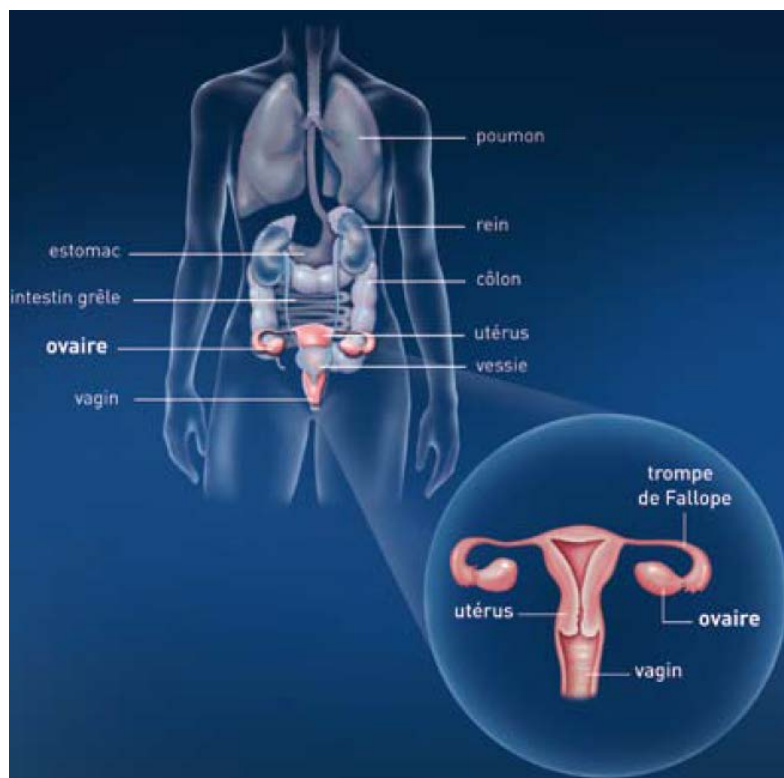


Figure 30 : Appareil génital de la Femme

Les ovaires sont constitués de 3 types de cellules :

- Les **cellules épithéliales** qui forment la couche externe des ovaires ;

- Les **cellules germinales** qui constituent les follicules ovariens, à partir desquels les ovules sont fabriqués ;
- Les cellules qui forment le corps des ovaires, composé du **stroma**, tissu conjonctif qui remplit l'intérieur des ovaires, et des **cordons sexuels** qui relient le stroma à la surface épithéliale.

Chaque ovaire est entouré d'une mince couche de tissu appelée « capsule ». (Figure 31)

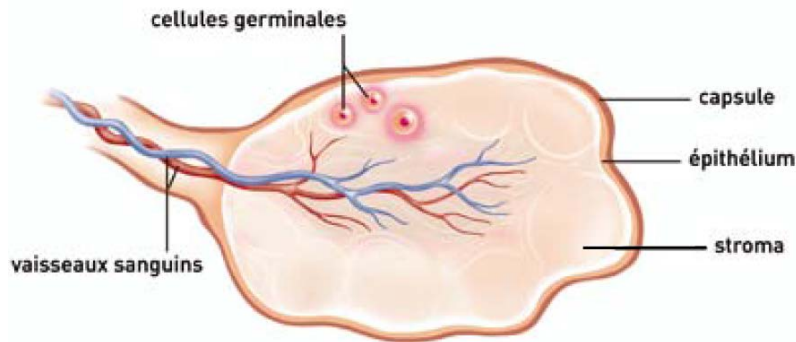


Figure 31 : Schéma d'une coupe transversale d'ovaire

2) Épidémiologie

a) Le cancer de l'ovaire, une maladie rare

Le **cancer de l'ovaire** est le 5^{ème} **cancer le plus fréquent chez la femme en Europe**, mais aussi plus particulièrement **en France**. (145,146)

Du fait de sa faible prévalence, inférieure à $\frac{5}{10\,000}$, le cancer de l'ovaire est une **maladie rare**. (147)

Ce cancer constitue un réel problème de Santé Publique car en raison de l'absence de symptômes aux premiers stades de la maladie, la majorité des patientes sont diagnostiquées lorsque le cancer s'est propagé localement ou plus largement. Le diagnostic apparaît alors à un stade très avancé dans 3/4 des cas. Qui plus est, le cancer de l'ovaire est une maladie à rechutes multiples avec l'émergence d'une résistance aux sels de platine.

Le cancer de l'ovaire est donc une **maladie qui engage le pronostic vital de la patiente**, avec un taux de survie net au stade FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III et IV, de 38 % à 5 ans. (140,148)

b) Incidence & Mortalité

En France en 2018, il est estimé à 5 193 le nombre de nouveaux cas de cancer de l’ovaire et des annexes utérines. Le Taux d’incidence Standardisé Monde (TSM) est de 7,5 cas pour 100 000 personnes-années.

Avec 3 479 décès estimés en 2018, le taux de mortalité TSM en France est de 3,9 pour 100 000. (Tableau IV) (149)

Tableau IV : Cancer de l’ovaire - Incidence & mortalité en France métropolitaine en 2018 (149)

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Femme	15,5 [14,6 ; 16,4]	10,4 [9,8 ; 11,1]	7,5 [7,0 ; 7,9]	5 193 [4 899 ; 5 504]
MORTALITÉ				
Femme	10,4 [10,1 ; 10,7]	5,8 [5,7 ; 6,0]	3,9 [3,8 ; 4,0]	3 479 [3 385 ; 3 576]

Le taux d’incidence selon l’âge montre une progression marquée des taux à partir de l’âge de 30 ans, pour atteindre une valeur maximale de 51,2 pour 100 000 entre 75 et 79 ans. Les taux de mortalité du cancer de l’ovaire sont généralement corrélés aux taux d’incidence observés. (Figure 32) (149)

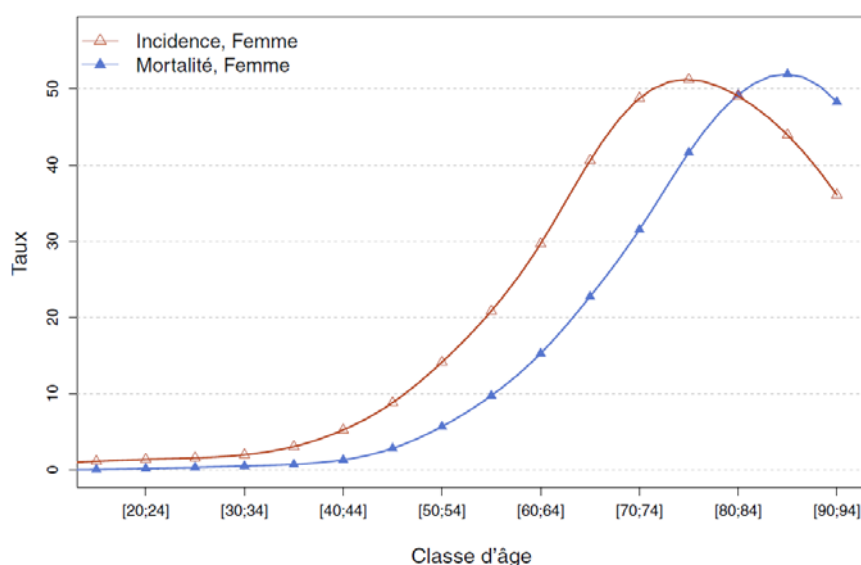


Figure 32 : Cancer de l’ovaire - Taux d’incidence & de mortalité selon la classe d’âge en France en 2018 (149)

i. Évolution de l’incidence entre 1990 & 2018

Le nombre de cas incidents est passé de 4 920 en 1990 à 5 193 en 2018, soit une augmentation de 23 %, essentiellement due au vieillissement (21 %) et à l’augmentation de la population (16 %), partiellement compensés par une diminution de 14 % du risque d’avoir ce cancer. (Tableau V & Figure 33) (149)

Tableau V : Cancer de l'ovaire - Nombre de cas & décès en France selon l'année (149)

		Année						
		1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE								
	Femme	4 209	4 375	4 546	4 757	4 902	5 087	5 193
MORTALITÉ								
	Femme	3 144	3 253	3 251	3 331	3 407	3 473	3 479
MORTALITÉ OBSERVÉE								
	Femme	3 107	3 218	3 235	3 338	3 507	3 458	-

ii. Évolution de la mortalité entre 1990 & 2018

Le taux de mortalité TSM diminue entre 1990 et 2018, passant de 6,0 pour 100 000 en 1990 à 3,9 pour 100 000 en 2018. Les tendances selon l'âge montrent une diminution de la mortalité pour tous les âges avec une baisse qui est d'autant plus importante que les femmes sont plus jeunes. (Tableau VI & Figure 33) (149)

Tableau VI : Cancer de l'ovaire - Taux d'incidence & de mortalité en France selon l'année (149)

		Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
		1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	
INCIDENCE									
	Femme	9,9	9,6	9,2	8,7	8,2	7,7	7,5	-1,0 [-1,2 ; -0,8]
MORTALITÉ									
	Femme	6,0	5,7	5,3	4,9	4,4	4,1	3,9	-1,5 [-1,7 ; -1,4]
MORTALITÉ OBSERVÉE									
	Femme	5,8	5,6	5,2	4,9	4,6	4,1	-	-

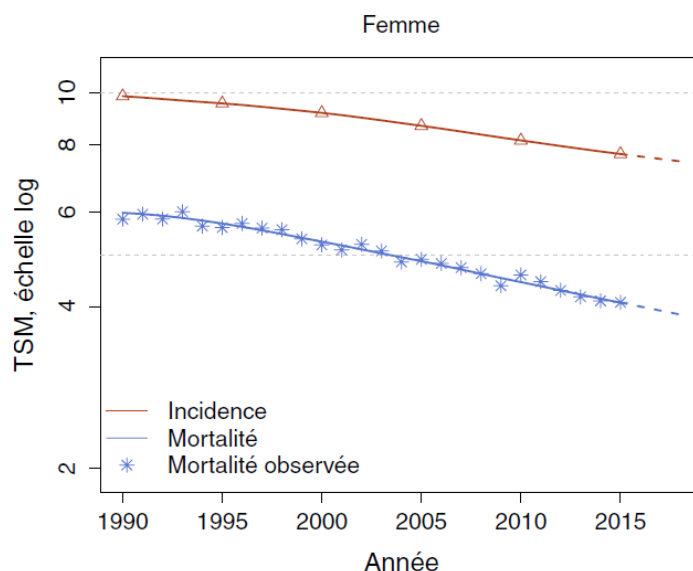


Figure 33 : Cancer de l'ovaire - Taux d'incidence & de mortalité en France selon l'année (149)

3) Les différents types de cancer de l'ovaire

Les tumeurs qui commencent dans les ovaires sont connues sous le nom de tumeurs ovariennes. Celles qui ont le potentiel de croître rapidement et d'envahir les tissus sains environnants sont des **tumeurs ovariennes malignes** appelées **cancers de l'ovaire**. (148)

a) Classification histologique des tumeurs ovariennes

Il existe une classification des tumeurs de l'ovaire de l'OMS, basée sur les types histologiques. Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal. (150)

Selon l'OMS, la classification des tumeurs ovariennes est la suivante :

- Tumeurs épithéliales ;
- Tumeurs des cellules germinales ;
- Tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels et tumeurs stéroïdes ;
- Tumeurs mixtes des cordons sexuels et germinales ;
- Tumeurs du rete ovarii ;
- Autres ;
- Tumeurs secondaires. (151)

Néanmoins, les tumeurs ovariennes malignes sont classiquement distinguées en 2 grandes catégories : les tumeurs épithéliales et les tumeurs non épithéliales qui diffèrent par leur origine cellulaire, leur pathogénèse, les altérations moléculaires, l'expression des gènes et leur pronostic. (149)

i. Tumeurs épithéliales

Les **tumeurs épithéliales** sont majoritaires dans les cancers de l'ovaire et représentent à elles seules **plus de 90 % des cas**. En France, le nombre de nouveaux cas de tumeurs épithéliales invasives de l'ovaire est estimé à 4 531 en 2018, pour un **âge médian au diagnostic de 68 ans**.

Les taux d'incidence progressent de manière importante à partir de l'âge de 35 ans pour atteindre une valeur maximale de 47,4 pour 100 000 entre 75 et 79 ans. Ces taux diminuent ensuite très rapidement jusqu'à 9,8 après 95 ans. (Figure 34) (149)

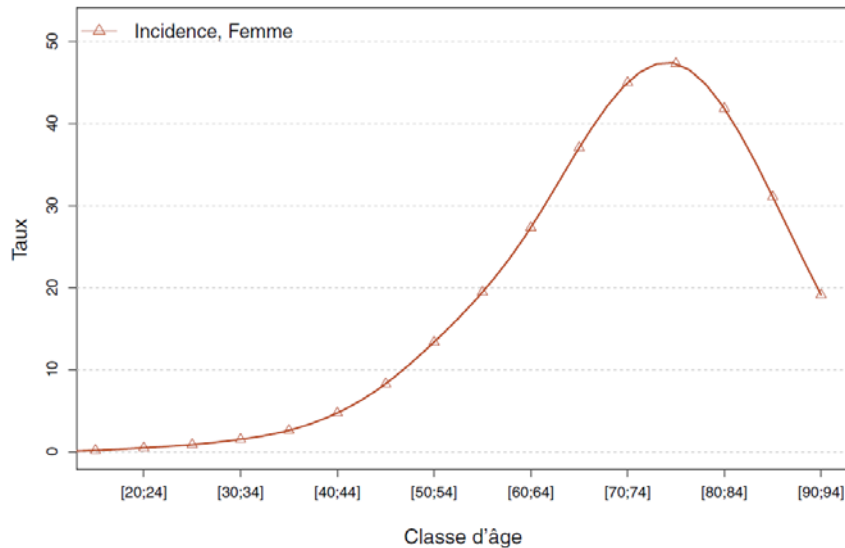


Figure 34 : Cancer de l'ovaire - Taux d'incidence des tumeurs épithéliales selon la classe d'âge en France en 2018 (149)

Depuis 2014, les tumeurs épithéliales sont classées en 6 types histologiques principaux :

1. Séreux
2. Mucineux
3. Endométrioides
4. À cellules claires
5. Tumeurs de Brenner
6. Tumeurs séromucineuses (149,151)

ii. Tumeurs non épithéliales

Les **tumeurs non épithéliales** sont **majoritairement représentées par les tumeurs germinales** qui oscillent autour de 2 % ainsi que par les **tumeurs du stroma et des cordons sexuels** qui représentent 1,7 % des cancers ovariens.

Il est intéressant de noter que les tumeurs malignes rares de l'ovaire, dont font partie les tumeurs des cellules germinales et les tumeurs stromales et des cordons sexuels, ont un pronostic relativement bon par rapport aux tumeurs épithéliales, car elles sont généralement découvertes à un stade précoce et sont souvent chimio-sensibles. (149)

b) Distribution des types histologiques par groupe d'âge

Chez les **femmes de moins de 30 ans**, ce sont les **tumeurs germinales qui sont les plus fréquemment observées**, à 54,7 %. Les tumeurs épithéliales représentent elles, 45,3 % des cas.

Après 30 ans, les **tumeurs épithéliales deviennent plus fréquentes**. Entre 30 et 49 ans, la proportion des tumeurs germinales est de 4 % et celle des tumeurs du stroma et des cordons sexuels, de 2,7 %. Ces deux derniers taux s'inversent entre 50 et 74 ans et passent respectivement à 0,6 % et à 1,7 %.

Les tumeurs sans histologie sont essentiellement diagnostiquées chez les femmes âgées. Elles représentent 16,2 % des cas chez les 75 ans et plus. (Tableau VII) (149)

Tableau VII : Cancer de l'ovaire - Distribution des types histologiques par groupe d'âge (%), période 2010-2015 (149)

Âge (années)	[00 ; 29]	[30 ; 49]	[50 ; 74]	[75 ; ++]
HISTOLOGIE				
Tumeurs épithéliales	45,3	92,7	96,3	82,8
Tumeurs des cellules germinales	54,7	4,0	0,6	0,1
Tumeur du stroma et des cordons sexuels	0,0	2,7	1,7	0,1
Sans histologie	0,0	0,0	1,1	16,2
Autres	0,0	0,7	0,4	0,7

4) Facteurs de risques

a) Facteurs hormonaux & reproductifs

Les facteurs de risque des cancers ovariens sont principalement des facteurs hormonaux et reproductifs.

Un nombre de cycles ovulatoires élevé, tel qu'une puberté précoce, une ménopause tardive ou encore en cas de nulliparité, **augmente le risque** ; et **à l'inverse, tous les facteurs qui diminuent le nombre d'ovulation sont des facteurs protecteurs**, à savoir les grossesses, l'allaitement ou la contraception orale. (149)

b) Facteur génétique

L'épidémiologie génétique montre que l'histoire familiale de la maladie et les **mutations des gènes BRCA 1 et 2 majorent considérablement le risque de contracter un cancer de l'ovaire**, et ce, tout au long de la vie. Ces patientes représentent la majorité des cas héréditaires, mais seulement **10 % à 15 % de l'ensemble des cancers de l'ovaire**. (149)

Lors de prédispositions génétiques, la maladie apparaît en moyenne 10 ans plus tôt, souvent avant 50 ans. Environ 15 % des cancers de l'ovaire chez la femme âgée de 30 à 39 ans ont des causes génétiques alors que c'est le cas de moins de 7 % chez les femmes âgées de 50 à 59 ans.

Les 2 grands syndromes de prédispositions aux adénocarcinomes de l’ovaire sont les suivants :

- Les formes héréditaires de cancers de l’ovaire associées à une mutation constitutionnelle²⁸ des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 ; (153)
 - o Les données du *Breast Cancer Linkage Consortium* suggèrent que le risque de cancer ovarien jusqu’à l’âge de 70 ans est de 44 % dans les familles BRCA 1 et de 27 % dans les familles BRCA 2. (141)
- Le cancer colorectal familial sans polypose ou le syndrome de Lynch associé à une mutation constitutionnelle délétère d’un gène *Mismatch Repair* (MMR). (153)

c) Âge

Chez les femmes de moins de 30 ans, les tumeurs germinales sont les plus fréquentes mais sont de bon pronostic vital. À l’inverse, après 30 ans, les tumeurs épithéliales deviennent plus fréquentes et le risque s’accroît après la ménopause et augmente avec l’âge (cf. antérieurement [partie 3.II.3.b](#)). (149,153)

d) Facteurs environnementaux & liés au mode de vie

Certains facteurs liés à l’environnement et au mode de vie tels que l’obésité, la sédentarité, l’alimentation ou le tabagisme peuvent aussi augmenter le risque d’avoir un cancer de l’ovaire.

Il est cependant important de préciser que **tous ces facteurs de risque concernent essentiellement les tumeurs épithéliales**. Les **tumeurs non épithéliales** de l’ovaire ont une **étiologie qui reste peu connue** et touchent spécifiquement des femmes jeunes, voire des adolescentes. (149)

5) Évolution du cancer de l’ovaire

a) Dissémination de la maladie

Lorsqu’un cancer apparaît sur l’un des 2 ovaires, les cellules cancéreuses sont d’abord peu nombreuses et localisées dans l’enveloppe externe de l’ovaire, au niveau de l’épithélium.

Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses se multiplient, la tumeur grossit et risque de rompre la capsule qui entoure l’ovaire. Il y aura alors **dissémination de la maladie**.

²⁸ Une mutation constitutionnelle est une anomalie génétique présente dans l’ensemble des cellules de l’organisme, y compris les gamètes. Elle est donc transmissible à la descendance. (152)

Pour le cancer de l'ovaire, elle se fait **essentiellement par 2 voies** :

- **Par voie péritonéale** : en suivant la circulation du liquide intra-péritonéal ;
- **Par voie lymphatique** : lorsque le cancer se dissémine en empruntant les vaisseaux lymphatiques. (146,154) (Figure 35)

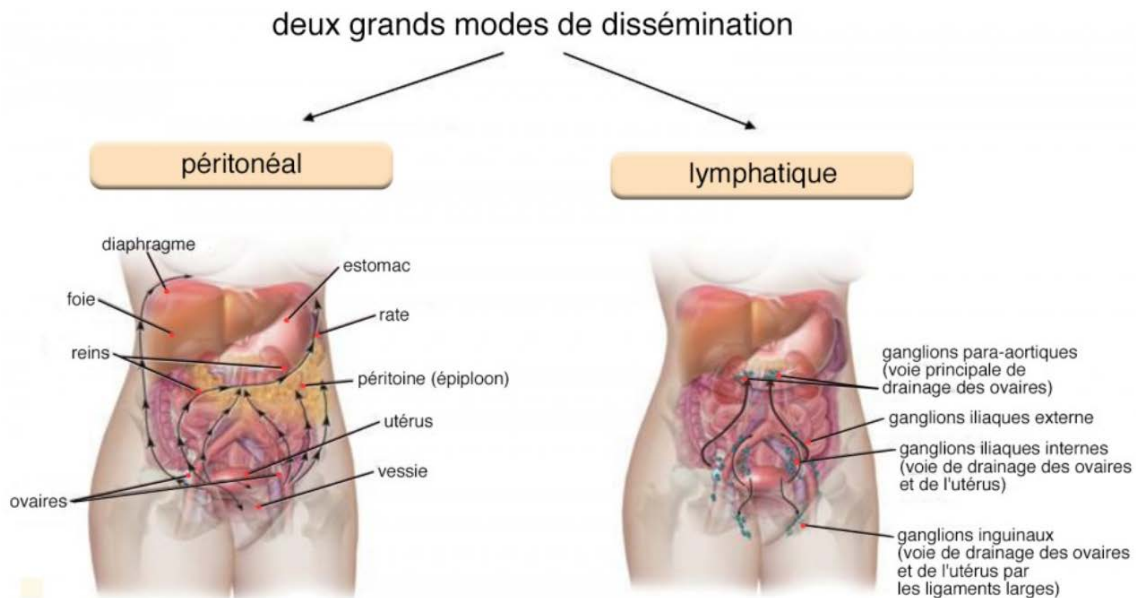


Figure 35 : Mode de dissémination du cancer de l'ovaire (146)

b) Les stades FIGO

Le **stade d'un cancer** convient de son **degré d'extension dans l'organisme** : un cancer de stade précoce correspond à un cancer localisé, tandis qu'un cancer de stade avancé révèle une propagation de la maladie à d'autres organes du corps.

En ce sens, la stadification, consistant en la détermination du stade d'un cancer, et ici celui de l'ovaire, est établie selon plusieurs éléments :

- La **localisation précise de la tumeur et son étendue** ;
- Les **métastases régionales** : l'atteinte ou non des organes voisins, du péritoine et des ganglions lymphatiques du bassin ; et le cas échéant, la taille de ces métastases ;
- Les **métastases à distance** : l'existence ou non de métastases dans des organes éloignés du corps.

En fonction de ces différentes informations, le cancer est ensuite classé dans l'un des 4 stades définis par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO), qui sont numérotés de I à IV, eux-mêmes décomposés en plusieurs sous-parties, A, B et C, qui apportent des précisions sur l'étendue du cancer. (155) (Tableau VIII)

Tableau VIII : Cancer de l'ovaire & les stades FIGO (156)

Stades précoces	
Stade IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
Stade IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
Stade IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
Stade IC1	Rupture chirurgicale
Stade IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
Stade IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
Stades avancés	
Stade IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
Stade IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
Stade IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i <10mm ; IIIA1ii >10mm)
Stade IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
Stade IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
Stade IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
Stade IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
Stade IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

En résumé, lorsqu'un cancer est au :

- Stade I : le cancer est limité aux ovaires ;
- Stade II : il s'est étendu localement, aux organes du bassin (organes pelviens) ;
- Stade III : il s'est étendu au péritoine ou aux ganglions lymphatiques situés dans le bassin (ganglions pelviens). Il est donc question de métastases régionales ;

- Stade IV : le cancer s'est propagé vers des organes éloignés, comme la plèvre²⁹ ou le foie. (143)

c) Les grades du cancer

Le **grade d'un cancer** dévoile quant à lui, le **degré de malignité** du cancer, autrement dit, son agressivité.

Il est déterminé par l'analyse microscopique de cellules cancéreuses prélevées lors d'une biopsie ou d'une chirurgie, au regard de 2 caractéristiques :

- Le **nombre de mitoses** : plus les cellules cancéreuses se multiplient rapidement, plus elles sont agressives ;
- La **différenciation cellulaire** : plus les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales saines, donc indifférenciées, plus elles sont jugées agressives.

En fonction de ces deux critères suscités, le cancer est classé selon 3 grades :

- **Grade 1** : correspond aux **tumeurs les moins agressives** qui se développent lentement et où les cellules cancéreuses sont bien différenciées ;
- **Grade 2** : est un **grade intermédiaire** ;
- **Grade 3** : : correspond aux **tumeurs les plus agressives** qui se développent rapidement et présentent un risque élevé de dissémination dans d'autres parties du corps. (157)

En résumé, la stadification ainsi que la détermination du grade du cancer de l'ovaire sont des procédés permettant aux professionnels de santé de penser une stratégie de prise en charge adéquate au cancer. Tous deux étant déterminants pour le choix du traitement complémentaire après la chirurgie dans le cancer de l'ovaire, d'autant plus lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce. (155,157)

6) Symptômes

Les **signes cliniques initiaux** sont malheureusement **frustes, d'apparition tardive et très progressive** à un stade avancé de la maladie.

Au stade précoce, il n'apparaît que des symptômes dits anodins.

²⁹ La plèvre est l'enveloppe des poumons. (143)

Une étude scandinave de 2003, a mis en évidence l'importance de certains symptômes. En effet, alors que les femmes atteintes de tumeurs bénignes ou en bonne santé, ne présentaient des symptômes que 2 à 3 fois par mois, les femmes atteintes de tumeurs malignes ressentait certains symptômes pas moins de 20 à 30 fois par mois. Qui plus est, non seulement leurs symptômes étaient plus nombreux, mais ils étaient également plus sévères.

Une association de 3 symptômes a été identifiée, présente chez 43 % des femmes atteintes de cancer de l'ovaire, contre seulement 10 % de celles atteintes de tumeurs bénignes et 8 % des femmes en bonne santé. Cette association comprend :

- Un gonflement de l'abdomen (ballonnement), accompagné d'une augmentation du tour de taille ;
- Des envies urgentes d'uriner ou dysurie ;
- Des douleurs du bas-ventre ou douleurs pelviennes. (158)

Les recommandations qui s'en sont suivies, est de ne pas négliger après 50 ans certains symptômes de prime abord banals car ils sont fréquemment liés à la maladie, tels que :

- Des troubles digestifs comme une sensation de ballonnement permanente et inhabituelle du ventre, des nausées, des troubles du transit intestinal qui peuvent se manifester par l'apparition d'une constipation sans raison apparente, sans saignement rectal extériorisé ou occulte, une perte d'appétit ou des douleurs à l'estomac ;
- Des troubles gynécologiques comme une impression de cystite, une perturbation des règles, des saignements ou des pertes vaginales anormales, des tensions dans les seins ;
- Des perturbations locales liées à la masse tumorale comme des pertes urinaires, des douleurs pelviennes, une augmentation du volume de l'abdomen, une sensation de pesanteur ou d'inconfort au niveau abdominal ;
- Une fatigue inhabituelle. (144,158)

À un stade plus avancé, lorsque la tumeur atteint une taille de 10 à 12 cm, des signes plus nets de ces symptômes peuvent apparaître. (158)

7) Diagnostic

Parce qu'**aucun des symptômes** précédemment mentionnés **n'est spécifique**, le **diagnostic du cancer de l'ovaire apparaît à un stade très avancé** dans 3/4 des cas, lorsque que le cancer s'est largement propagé. (149)

De ce fait, les examens sont souvent entrepris lorsque les symptômes commencent à être significatifs. (159)

a) Examen clinique

L'examen clinique est **incontournable dans la démarche diagnostique** du cancer de l'ovaire.

Lors de cet examen, le médecin conduit un **examen général**, avec notamment la mesure du poids et de la tension artérielle. Il peut ensuite être amené à effectuer une palpation de l'abdomen et des ganglions, un examen des seins, un toucher rectal ainsi qu'un **examen gynécologique** avec toucher vaginal afin de repérer d'éventuelles anomalies.

Si une grosseur au niveau du bas de l'abdomen ou des ovaires est repérée, au cours d'une discussion il recherchera l'existence d'éventuels facteurs de risque de cancer, avant de prescrire des examens complémentaires afin d'en déterminer la nature. (159)

b) Imagerie

i. Echographie endovaginale

L'échographie endovaginale est la **technique de première intention pour l'exploration d'une masse annexielle**, avec une sensibilité³⁰ de 90 % et une spécificité³¹ de 80 %. (161)

L'échographie est une **méthode d'imagerie qui utilise des ultrasons** afin de générer des images relativement précises des organes.

Elle est généralement réalisée par voie endovaginale et permet de visualiser un éventuel kyste dans les ovaires et d'en préciser la nature. Pour cela, le professionnel de santé en évalue la taille, la forme et le contenu qui peut être solide ou liquide.

Ces éléments lui permettent ainsi de déterminer s'il s'agit d'un kyste bénin, sans gravité, ou d'un kyste malin laissant présager un cancer. (159)

³⁰ La sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. (160)

³¹ La spécificité d'un test mesure quant à elle, la capacité à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée. (160)

ii. IRM pelvienne

Communément appelé IRM pour Imagerie par Résonance Magnétique, cet examen est **prescrit uniquement dans les cas où l'échographie n'arrive pas à déterminer précisément la nature du kyste**. L'IRM permet en effet d'obtenir des images plus précises de l'organisme, en ayant une meilleure différenciation des tissus de composition différente.

Cette technique d'imagerie repose sur la propriété que possèdent les noyaux des atomes d'hydrogène, d'émettre des signaux détectables quand ils sont placés dans un champ magnétique puissant et soumis à une impulsion de radiofréquence particulière, capable de les faire résonner.

En pratique, la séance dure une trentaine de minutes, durant lesquelles la patiente est allongée sur une table d'examen motorisée pour être introduite dans un tunnel aimanté. Avant l'examen, un produit de contraste est injecté par voie intraveineuse à la patiente. Ce produit aux propriétés magnétiques particulières, fait ressortir à l'image les vaisseaux sanguins dans lesquels il circule, et permet de mieux repérer une éventuelle tumeur, riche en nouveaux vaisseaux. (159,162)

c) Examens biologiques

i. Bilan biologique

❖ Marqueur tumoral CA 125

Le **bilan biologique repose essentiellement** sur le **dosage du marqueur tumoral CA 125**.

Le CA 125, également appelé « mucin 16 » ou « MUC16 », est une glycoprotéine codée par le gène MUC16. Elle est exprimée par les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux et potentiellement surexprimée en cas de cancer épithélial.

Le taux de CA 125 dans le sérum est élevé chez 80 % et 50 % des patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire, respectivement de stade avancé et de stade précoce.

Toutefois, ce marqueur peut être élevé dans nombre de pathologies gynécologiques bénignes, telles que les fibromes utérins ou l'endométriose, mais aussi en cas de grossesse ou pendant les menstruations et au cours de l'ovulation. Il a donc une faible spécificité, et particulièrement chez les femmes en période préménopausique. De plus, la normalité du CA 125 n'exclut pas le diagnostic de cancer de l'ovaire.

Malgré tout, le marqueur tumoral CA 125 sérique reste le **marqueur biologique recommandé** pour le **diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité à l'imagerie**. (161)

❖ Autres marqueurs

En cas de **suspicion de tumeur non épithéliale** et chez les **patientes de moins de 40 ans**, un **dosage de plusieurs marqueurs**, à savoir la **gonadotrophine chorionique humaine³² (HCG)**, l'**alpha-fœto-protéine³³ (AFP)** et l'**inhibine³⁴**, doit être demandé. (159)

ii. Diagnostic histologique par biopsie

Le principe de la biopsie est de **prélever un échantillon du tissu suspect** afin de réaliser un **examen microscopique des cellules** qui le composent.

Malgré les précisions apportées par les examens précédents, **seule la biopsie permet de confirmer ou d'écarter avec certitude le diagnostic de cancer**. Avant d'aboutir à un diagnostic fiable, la biopsie doit prélever au minimum l'intégralité du kyste suspect ; elle peut nécessiter dans certains cas une ovariectomie totale.

La méthode utilisée pour réaliser le prélèvement est la laparoscopie, également appelée cœlioscopie.

Elle est réalisée sous anesthésie générale. Le chirurgien incise la paroi abdominale sur quelques millimètres, par lesquels il introduit les instruments de guidage (sonde visuelle) et de prélèvement jusqu'à la lésion à analyser. Il utilise alors un fin bistouri qui permettra de prélever un échantillon.

Les échantillons prélevés sont ensuite l'objet d'une analyse dite anatomopathologique. Elle consiste en l'observation par microscope de l'aspect des prélèvements et permet de confirmer ou d'infirmer la nature cancéreuse de la tumeur. (159)

8) Pronostic

Le **pronostic du cancer de l'ovaire est globalement sombre**, avec une **survie à 5 ans de 45 % tout stade FIGO confondu**, dont 85 % au stade I, 60 % au stade II, 35 % au stade III et 20 % seulement au stade IV. (166)

Le **premier facteur pronostique pour la survie** dans le cancer de l'ovaire de stade avancé est la **présence ou non de résidu macroscopique en fin d'intervention chirurgicale**. (161)

³² La HCG est une hormone sécrétée par le placenta lorsqu'une femme est enceinte. Certaines cellules cancéreuses peuvent aussi la fabriquer. (163)

³³ L'AFP est une protéine naturellement fabriquée par le foie et le sac vitellin du fœtus. Son dosage permet notamment le diagnostic des tumeurs germinales du cancer de l'ovaire. (164)

³⁴ L'inhibine est une protéine sécrétée par les ovaires. (165)

Les autres facteurs pronostiques sont notamment :

- Le type histologique de la tumeur ;
- Le grade du cancer ;
- La réponse à la chimiothérapie ;
- L'âge de la patiente ;
- L'état général de la patiente. (166)

9) Stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire

a) Une prise en charge à adapter

Une fois le cancer de l'ovaire confirmé, sa **prise en charge thérapeutique** se doit d'être **adaptée à chaque patiente** et dépendre des caractéristiques du cancer ; à savoir, le type histologique, le stade ainsi que le grade du cancer, les derniers permettant respectivement d'apprécier son degré d'extension et son degré d'agressivité.

Outre ces spécificités intrinsèques au cancer, le choix des traitements est également lié à l'âge de la patiente, son état général de santé, ses antécédents médicaux et chirurgicaux et à son souhait vis-à-vis de sa fertilité.

Chaque stratégie thérapeutique est donc discutée au cours de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire, plus communément appelée RCP, qui regroupent des professionnels de santé de spécialités différentes, comme les gynécologues et gynécologues obstétriciens, les oncologues ou encore les pathologistes. (143)

i. Bilan d'extension

Ensemble, les professionnels de santé établissent un bilan d'extension résumant l'état d'avancement de la maladie et de son éventuelle propagation au niveau d'autres organes ou d'autres tissus.

Ce bilan d'extension repose sur plusieurs examens complémentaires :

- Un **bilan biologique complet** : qui apporte des précisions sur l'état de santé général de la patiente au moment du diagnostic. Il peut être utile pour adapter la posologie ou la fréquence de certains traitements ;
- Un **scanner** aussi dit **tomodensitométrie** (TDM) : qui permet d'évaluer si la tumeur s'est étendue à d'autres organes ; (159)

- Des **échantillons du péritoine** sont généralement prélevés durant la biopsie diagnostique et permettent de compléter ce bilan d'extension. (159)

ii. Algorithmes décisionnels

Les algorithmes décisionnels, aussi désignés comme arbres de décision thérapeutique sont des outils d'aide à la décision qui mettent en scène les différentes alternatives possibles sous la forme d'une arborescence. Ces référentiels sont utilisés pendant les fameuses RCP, lors desquelles sont validées les décisions thérapeutiques. (167)

Fondamentalement destinés à améliorer et optimiser la prise en charge, ces algorithmes décisionnels permettent en plus une prise en charge homogène des patientes atteintes du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine primitif.

En 2019, les algorithmes décisionnels pour ces pathologies ont été élaborés par un groupe de travail du groupe FRANCOGYN (Groupe Français de Recherche en Chirurgie Oncologique et Gynécologique), en partenariat avec la SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique) et du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), dont le travail a été validé par l'Institut National du Cancer.

Ces algorithmes ont été définis en fonction du stade FIGO du cancer. (161,168)

❖ Cancers de l’ovaire ou de la trompe au stade précoce (FIGO I à IIA)

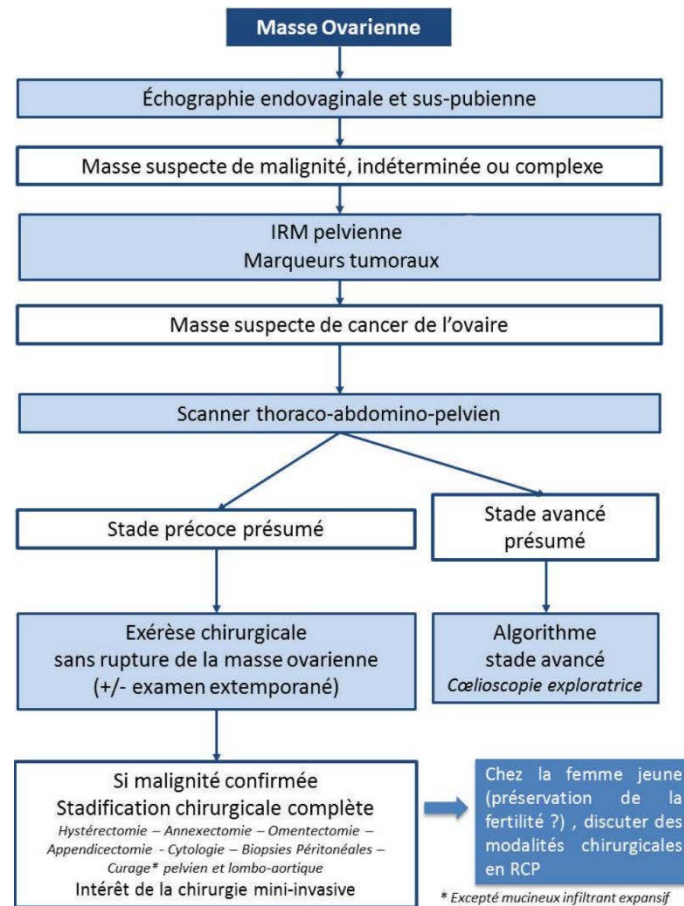
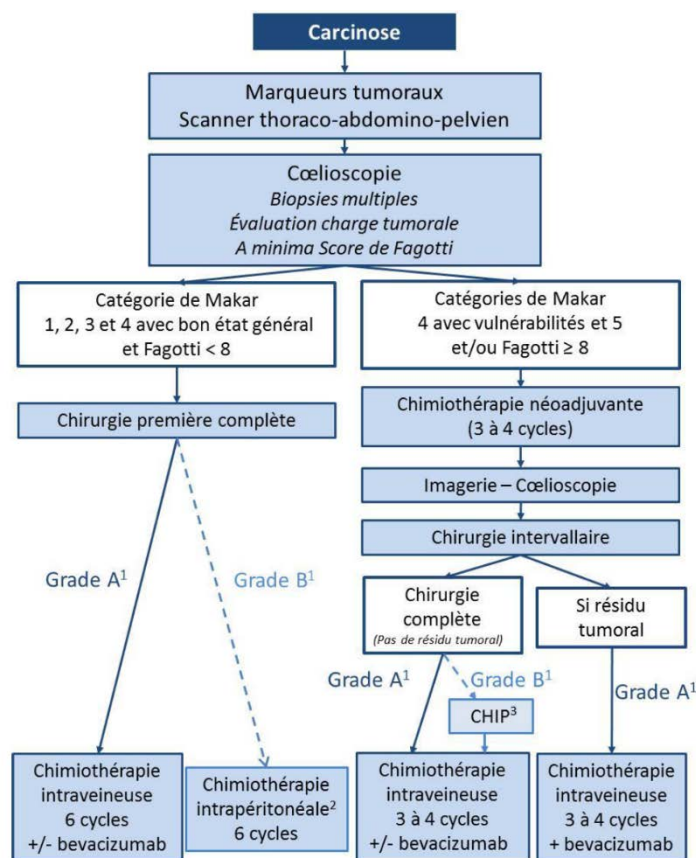


Figure 36 : Algorithme 1 - Cancers de l'ovaire ou de la trompe au stade précoce (FIGO I à IIA) (161)

❖ Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux au stade avancé (FIGO III)



¹ Grade des recommandations : A Preuve scientifique établie ; B Présomption scientifique

² Toxicité voie intrapéritonéale > voie intraveineuse

³ CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

Figure 37 : Algorithme 2 - Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux au stade avancé (FIGO III) (161)

Tableau X : Catégories de Makar

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

Tableau IX : Score de Fagotti

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisation isolée ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière paracolique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSÉCABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

❖ Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)

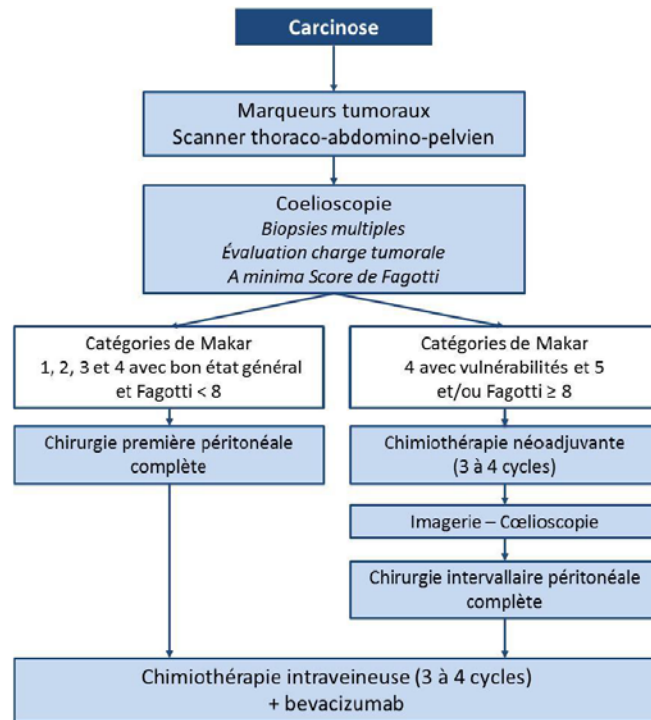


Figure 38 : Algorithme 3 - Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV) (161)

Fort de ces méthodes et outils décisionnels, le corps médical présente une proposition de traitement qui est ensuite expliquée et discutée avec la patiente lors d'une consultation. (143)

iii. Schémas thérapeutiques du cancer de l'ovaire

❖ Recommandations de Saint Paul de Vence, 2019 – Cancer de l'ovaire en première ligne

Dans cette lignée, les recommandations de Saint Paul de Vence, mises à jour en 2019 sur le cancer de l'ovaire en première ligne, préconisent deux schémas thérapeutiques vis-à-vis des stades précoces (FIGO I à II) et des stades avancés (FIGO III à IV) du cancer de l'ovaire. (169)

✓ Schéma thérapeutique du cancer de l'ovaire à un stade précoce (stades I à II)

Pour les patientes en âge de procréer souhaitant préserver leur fertilité, atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade inférieur au stade FIGO IC, le traitement chirurgical conservateur peut être envisagé et doit être discuté au cas par cas en RCP. Par contre, à un stade plus avancé, ce traitement conservateur est contre-indiqué.

Une chimiothérapie adjuvante à base de platine, à administrer 4 à 6 semaines post-chirurgie, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, associant préférentiellement le *carboplatine* et le *paclitaxel*, est recommandée pour tous les stades FIGO I et II. (169)

Le cancer de l'ovaire étant une maladie à récurrences multiples, le suivi post-thérapeutique est primordial. La surveillance est effectuée à intervalles réguliers - d'abord tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, et enfin, annuellement - afin de détecter toute éventuelle rechute. Cette surveillance repose notamment sur :

- Un interrogatoire et un examen clinique comprenant un examen pelvien ;
- Le dosage du marqueur CA 125 ou d'autres marqueurs qui peuvent être proposés si initialement élevés ;
- Une échographie pelvienne sus-pubienne et endovaginale pour les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. (170)

La constatation d'une récurrence conduira à une réévaluation du stade du cancer. En cas d'extension péritonéale du cancer, le schéma thérapeutique suivra les recommandations de traitement d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé, présenté ci-contre. (169)

✓ Schéma thérapeutique du cancer de l'ovaire à un stade avancé (stades III à IV)

Les schémas thérapeutiques du cancer de l'ovaire, bien qu'établis par des algorithmes, méthodes et outils décisionnels, sont avant tout basés sur le profil pathologique de la maladie. De fait, le cancer de l'ovaire avancé est une pathologie complexe à rechutes multiples, avec des intervalles de progression et de rémission. (Figure 39)

Figure 39 : Cancer de l'ovaire avancé, une maladie à rechutes multiples

L'enjeu de la prise en charge du cancer de l'ovaire au stade avancé est donc d'avoir un impact sur ces périodes de rémission, résultats d'une chimio-sensibilité de la tumeur : prolonger l'efficacité de la chimiothérapie permettrait d'accroître la durée de la période de rémission et ainsi, retarder la prochaine rechute.

Ainsi, selon les recommandations de Saint Paul de Vence, la stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire au stade avancé repose à la fois sur :

- Une **chirurgie d'exérèse** : de meilleur augure et dont l'objectif est la résection tumorale macroscopiquement complète ;
- Une **chimiothérapie de première ligne** : associant un sel de platine et un taxane, traditionnellement le *carboplatine* et le *paclitaxel*, administrée pour un minimum de 6 cycles. (169)

Ceci étant dit et malgré l'histoire naturelle du cancer de l'ovaire marquée par une bonne réponse initiale aux traitements recommandés chez 80 % des patientes, 70 % d'entre elles vont présenter une récurrence dans les 2 ans avec un taux de survie nette à 5 ans estimée à 43 % pour l'ensemble des patientes. (171)

La maladie récurrente étant un état incurable, le défi consiste à trouver une prise en charge ayant un effet sur la Survie Sans Progression (SSP) de la maladie, ou PFS en anglais, pour *Progression-Free Survival*. (172)

Par conséquent, les recommandations de Saint Paul de Vence chez les patientes avec le gène BRCA non muté, atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade (stade FIGO IIIC et IV), préconisent des traitements de thérapie ciblée tel que le *bévacizumab*, un anti-angiogénique, après un délai minimum de 28 jours post-chirurgie. Ce traitement anti-angiogénique est alors utilisé en synergie avec l'association de chimiothérapie *carboplatine* et *paclitaxel*. Le *bévacizumab* est ensuite poursuivi seul en entretien sur 22 cycles, pour une durée totale de 15 mois. (Figure 40)

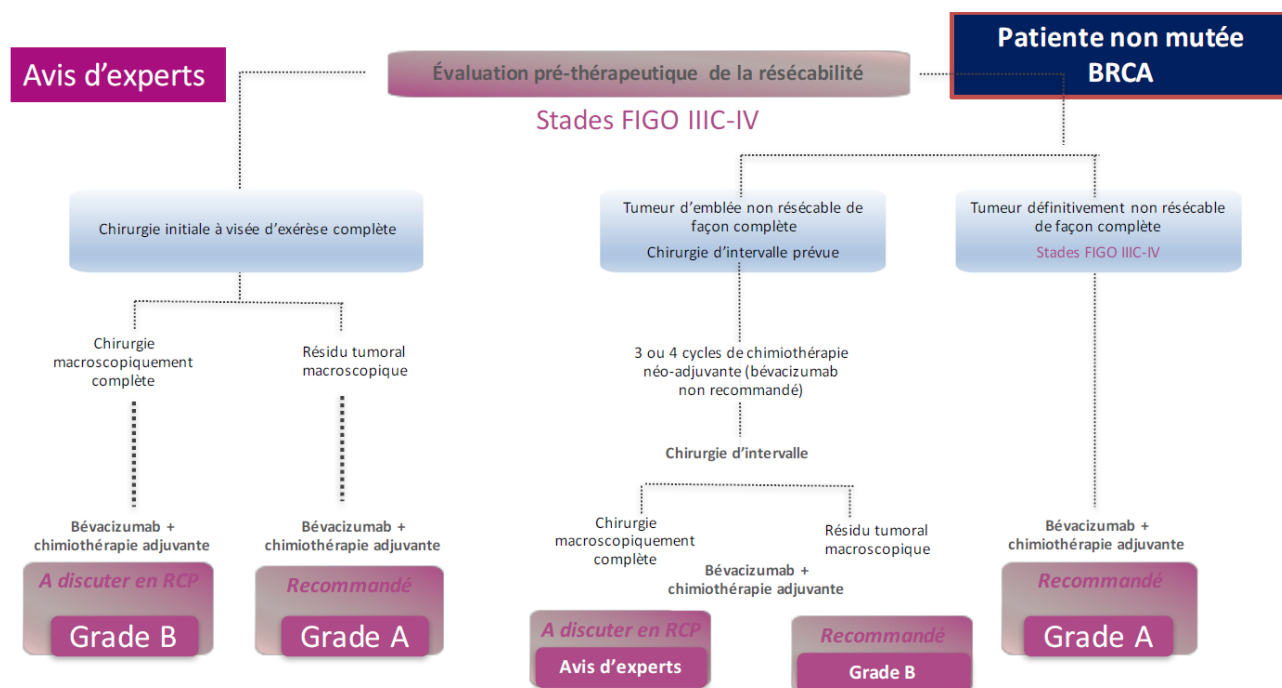


Figure 40 : Algorithme de prise en charge en traitement initial avec le bévacizumab (169)

Pour les patientes avec une mutation du gène BRCA, qu'elle soit germinale ou somatique, un traitement de maintenance par *olaparib* comprimés à une posologie de 600 mg par jour, est recommandé dans les situations suivantes :

- Si carcinome séreux ou endométriode de haut grade, de stade FIGO III ou IV ;
- Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par *carboplatine* et *paclitaxel*, sans *bévacizumab* ;
- En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie ;
- Pour une durée de 2 ans en cas de réponse complète.

Cette recommandation de Saint Paul de Vence s'inscrit, dans un premier temps, par une utilisation de Lynparza comprimé encadrée par l'ATUc par extension d'indication, en mars 2019.

De la même manière que pour les cancers de l'ovaire aux stades précoces, une surveillance clinique et paraclinique sont recommandées. (169)

❖ Recommandations de Saint Paul de Vence, 2019 – Cancer de l’ovaire en rechute tardive

Selon les recommandations de Saint-Paul de Vence actualisées en 2019, la place de la chirurgie à la rechute tardive est à évaluer au cas par cas lors des réunions multidisciplinaires. Autrement, ces recommandations préconisent plusieurs schémas de chimiothérapie en rechute tardive :

1. Combothérapie avec platine :

- o *paclitaxel – carboplatine*
- o *doxLipeg – carboplatine*
- o *gemcitabine – carboplatine*

2. Combothérapie sans platine :

- o *doxLipeg – trabectédine*

3. Combothérapie avec platine et *bévacizumab*

- o *carboplatine – gemcitabine + bévacizumab* (AMM)
- o *paclitaxel – carboplatine + bévacizumab* (AMM)
- o *doxLipeg – carboplatine + bévacizumab* (essai AGO 2.21 ESMO 2018) (pas d’AMM)

4. Monothérapie par *carboplatine* :

- o En cas de comorbidités (accord d’experts)

De ces recommandations, deux algorithmes de décision se dessinent : une dédiée à la première rechute tardive, et l’autre qui est à appliquer lors de la deuxième rechute tardive. (173)

À noter que ces recommandations sont classées selon une méthodologie explicitée par différents niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature ainsi que par des grades, exprimant la force de ces recommandations. (Tableau XI) (174)

Tableau XI : Méthodologie des recommandations de Saint-Paul de Vence, par niveau et grade

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
Niveau 1 Essai comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie	Niveau 3 Études cas témoins Essais comparatifs avec série historique Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinale)	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	Grade B Présomption scientifique	En l’absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel	

✓ Schéma thérapeutique du cancer de l’ovaire en 1^{ère} rechute tardive

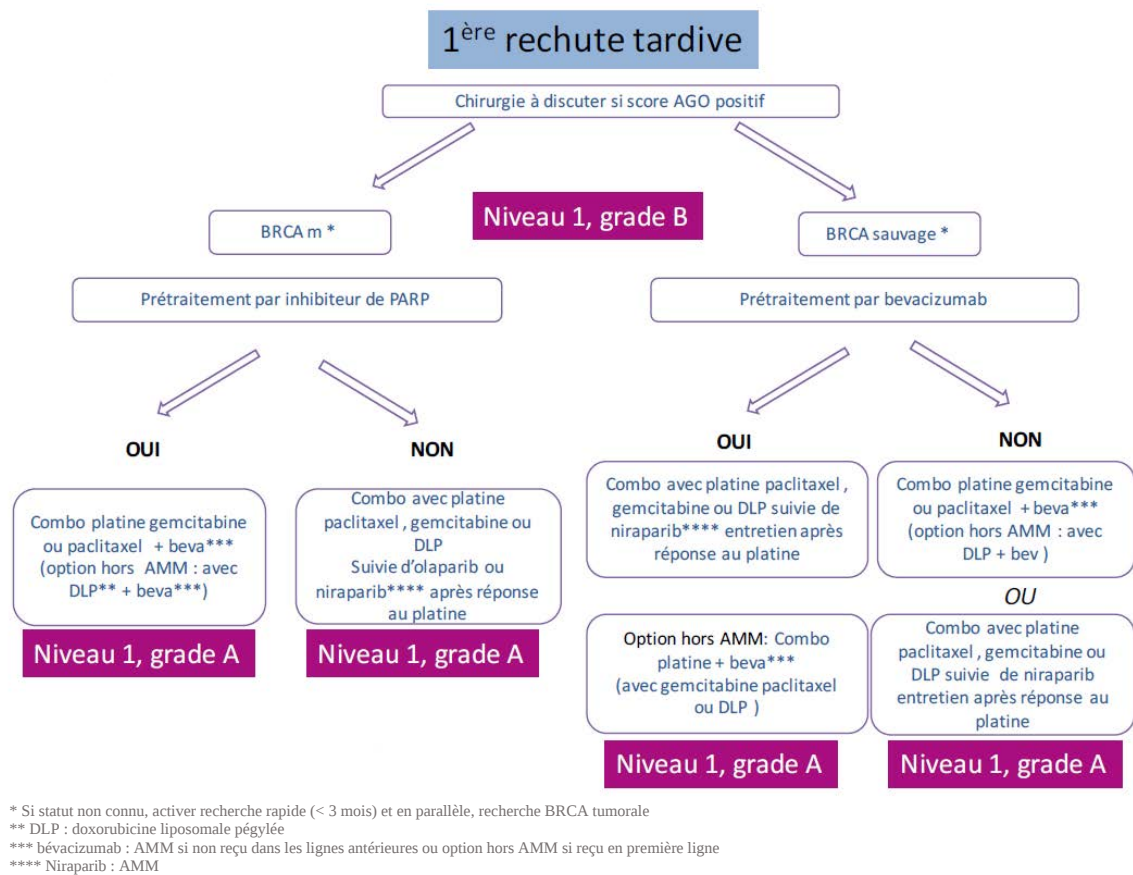


Figure 41 : Algorithme de prise en charge lors de la 1^{ère} rechute tardive (173)

Lorsque la patiente expérimente une première rechute sensible au platine, l’option de la chirurgie de récurrence doit être discutée au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en onco-gynécologie.

L’arbre décisionnel s’articule ensuite selon le critère clef, d’une mutation ou non, des gènes BRCA 1/2. Une fois le statut de mutation de ce gène déterminé, un second élément conditionne les différentes possibilités de traitement du cancer de l’ovaire à rechute tardive, à savoir :

- Pour une patiente porteuse d’une mutation constitutionnelle ou somatique des gènes BRCA 1/2 : le prétraitement de la patiente par inhibiteur de PARP ;
- Pour une patiente non porteuse d’une mutation constitutionnelle ou somatique des gènes BRCA 1/2 : le prétraitement de la patiente par *bévacicumab*. (173)

✓ Schéma thérapeutique du cancer de l’ovaire en 2^{ème} rechute tardive

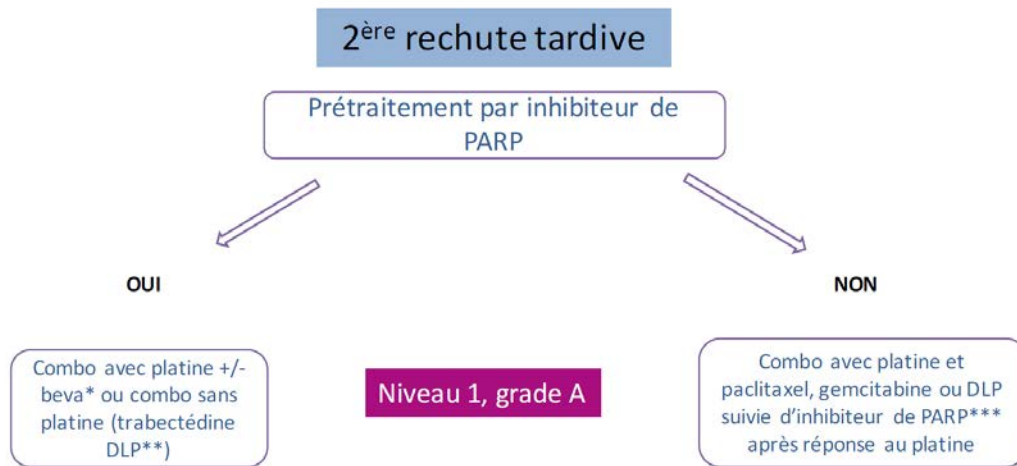


Figure 42 : Algorithme de prise en charge lors de la 2^{ème} rechute tardive (173)

En cas d’une deuxième rechute sensible au platine, le choix du traitement dépendra essentiellement du fait que la patiente ait été traitée par inhibiteur de PARP ou non. (173)

b) Les traitements

Les moyens thérapeutiques explicités dans cette partie, sont ceux généralement utilisés dans la prise en charge du cancer de l’ovaire. Et parce que ce récit ne fait pas partie du cœur de la problématique de cette thèse, il se retrouve en [Annexe I](#) de ce manuscrit.

III. Lynparza® & le cancer de l’ovaire

1) Les différents inhibiteurs de PARP indiqués dans le traitement du cancer de l’ovaire

L’introduction de cette nouvelle classe thérapeutique d’inhibiteur de PARP dans la stratégie thérapeutique du cancer de l’ovaire a révolutionné les pratiques et changé le paradigme du traitement du cancer de l’ovaire, qui jusqu’à récemment, reposait principalement sur la chirurgie et les chimiothérapies conventionnelles à base de platine ; la médecine personnalisée étant alors limitée au seul anti-angiogénique indiqué pour le traitement du cancer de l’ovaire, le *bévacizumab*.

À l’heure actuelle, trois inhibiteurs de PARP sont disponibles et remboursés en France pour le traitement du cancer de l’ovaire : Lynparza® (*olaparib*), Zejula™ (*niraparib*) et enfin, Rubraca™ (*rucaparib*). (175)

Tous les inhibiteurs de PARP développés dans les cancers ovariens épithéliaux sont des inhibiteurs de PARP-1 et PARP-2 ; *olaparib* et *rucaparib* inhibent en plus la PARP-3, alors que *rucaparib* inhibe en plus tankyrase-1, un autre élément de la famille PARP. (176)

a) Inhibiteurs de PARP indiqués dans le cancer de l’ovaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement

i. Lynparza – *olaparib*

❖ Lynparza™ 50 mg, gélule

Le **premier médicament issu de la classe thérapeutique des inhibiteurs de PARP** (poly-ADP-ribose-polymérase-1) est **Lynparza™ (*olaparib*)**, ayant obtenu son **AMM européenne en 2014** dans l’**indication du cancer de l’ovaire**, dans le traitement d’entretien en 2^{ème} ligne chez les patientes atteintes d’une mutation du gène BRCA : (177)

« En monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui répondent (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».

Développé par le laboratoire pharmaceutique AstraZeneca, Lynparza™ a obtenu une AMM européenne pour sa formulation gélule en date du 16 décembre 2014, sur la base des données de l’étude pivot 19 de phase II.

À cette époque, aucun médicament ne disposait d’une indication superposable à celle de Lynparza™. L’Avastin®, dont la substance active est le *bévacizumab*, bien qu’administré aussi en traitement d’entretien, ne peut être considéré comme un comparateur pertinent en raison d’un schéma d’administration différent et non restreint à une population BRCA mutée. (178)

❖ Lynparza® 100 mg & 150 mg, comprimé pelliculé

En date du 8 mai 2018, le laboratoire pharmaceutique AstraZeneca a obtenu une AMM européenne pour la formulation en comprimé pelliculé de Lynparza®, sur la base des résultats de l’étude pivot de phase III, SOLO 2 :

« Lynparza comprimés pelliculés est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».

Cette formulation en comprimé de Lynparza est une forme galénique avec un dosage plus adapté que la formulation en gélule, la posologie passant de 16 gélules/jour à 4 comprimés/jour pour le traitement d'entretien à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, avec une utilisation toujours limitée aux patientes ayant une tumeur avec mutation du gène BRCA. (179)

ii. Zejula™ – niraparib

Développée par le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), la spécialité Zejula™, dont la substance active est *niraparib*, a obtenu une AMM européenne le 16 novembre 2017, dans le cancer de l'ovaire pour le traitement d'entretien à partir de la 2^{ème} ligne, indépendamment du statut BRCA : (180,181)

« En monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».

Lors de l'arrivée de Zejula™ sur le marché, son unique comparateur cliniquement pertinent, en présence d'une mutation du gène BRCA, était Lynparza™. Autrement, pour la population des patientes sans mutation BRCA, il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent à Zejula. (181)

iii. Rubraca™ – rucaparib

La spécialité Rubraca™, dont la substance active est *rucaparib*, développée par le laboratoire pharmaceutique Clovis Oncology, est arrivée sur le marché via une AMM conditionnelle, le 24 mai 2018, dans le traitement du cancer de l'ovaire avec mutation du gène BRCA à partir de la 3^{ème} ligne : (182,183)

« Rubraca est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA germinale et/ou somatique, qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine ».

En date du 23 janvier 2019, Rubraca a ensuite obtenu une extension d'indication dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, indépendamment du statut BRCA à partir de la 2^{ème} ligne :

« Rubraca est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».

L'arrivée de Rubraca™ sur le marché constitue pour l'ensemble de la population avec ou sans mutation du gène BRCA, une nouvelle option thérapeutique pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire à partir de la 2^{ème} ligne ; dans cette indication, Zejula™ était l'unique comparateur cliniquement pertinent à Rubraca. Concernant la sous-population des patientes avec mutation du gène BRCA, Lynparza® constituait le comparateur cliniquement pertinent de Rubraca. (183)

b) Inhibiteurs de PARP indiqués dans le cancer de l'ovaire, en 1^{ère} ligne de traitement

i. Lynparza® 100 mg & 150 mg, comprimé pelliculé – olaparib

En date du 12 juin 2019, la formulation en comprimé de Lynparza® a obtenu une extension d'indication dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire avec mutation BRCA et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie à base de platine, sur la base des résultats de l'étude pivot de phase III, SOLO 1 : (136,184)

« Lynparza comprimé pelliculé 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 BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. » (136)

Actuellement, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à Lynparza® dans cette indication en traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en 1^{ère} ligne. De fait, les deux autres inhibiteurs de PARP, Zejula™ (*niraparib*) et Rubraca™ (*rucaparib*), ne se situent pas au même stade de la stratégie thérapeutique.

C'est ainsi que cette indication a fait l'objet de la première ATUc par extension d'indication octroyée par l'ANSM en date du 11 mars 2019, basée sur les résultats de l'étude clinique SOLO-1. (184) Cette étude clinique est développée dans une partie ultérieure spécifique (cf. [partie 3.III.2.b](#)).

2) Mécanisme d'action de Lynparza® (olaparib)

Lynparza (*olaparib*) appartient donc à la classe des **inhibiteurs de PARP**, lesquels **agissent sur les mécanismes de réparation de l'ADN** (acide désoxyribonucléique), **en synergie avec la perte de la fonction du gène BRCA** par les cellules tumorales, **provoquant une importante instabilité génétique** qui conduit *in fine* à la **mort de la cellule cancéreuse**. (185)

a) Intégrité de l'ADN & leurs mécanismes de réparation

Car l'ADN étant naturellement instable, il est donc sujet à de multiples altérations de son intégrité. Ces dernières sont de trois causes et peuvent être spontanées et de l'ordre de plusieurs milliers par jour, dues à la perturbation spontanée des liaisons chimiques de l'ADN ou à des erreurs de réplication ; elles peuvent être provoquées suite à une exposition à des agents endogènes, tels que les molécules réactives produites naturellement par le métabolisme cellulaire ou suite à une exposition à des agents exogènes environnementaux comme les rayons UV, les rayons X ou encore les produits chimiques. (176,185,186)

Les cassures simple-brin d'ADN sont les plus fréquentes et sont principalement endogènes, contrairement aux cassures double-brins qui sont souvent d'origine exogène ou le résultat de lésions simple-brin non corrigées avant la réplication de l'ADN.

Il est alors aisé de comprendre que le **système de réparation de l'ADN** joue un **rôle fondamental dans la préservation de l'intégrité du génome**. Si les modifications du code génétique ne sont pas corrigées, les cellules rentrent en apoptose, sinon elles peuvent être à l'origine de l'activation d'oncogènes ou à l'inverse, de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs responsables du processus carcinogène. (185)

Les systèmes de réparation de l'ADN cellulaire sont complexes, multiples et spécifiques au type de lésion. Il a néanmoins été déterminé **quatre principaux mécanismes de réparation de l'ADN** :

1. La **réparation par excision des bases** (BER, *base excision repair*) ;
2. La **réparation par excision des nucléotides** (NER, *nucleotid excision repair*) ;
3. La **réparation des mésappariements** (MMR, *mismatch repair*) ;
4. La **réparation recombinante** avec la recombinaison homologue (HR, *homologous recombination*) et en jointures non-homologues (NHEJ, *non-homologous end-joining*).

La réparation des simple-brins d'ADN implique la BER, la NER ainsi que la MMR, tandis que celle des double-brins recourt à la réparation recombinante par HR et NHEJ. (186)

Cette voie de réparation par HR (HRR, *homologous recombination repair*) est un mécanisme de correction de haute précision, tandis que la réparation par NHEJ est plus rapide mais sujette aux erreurs. Lorsque la HRR est altérée, les cellules dépendent avant tout de la voie de réparation par NHEJ, avec cependant, une intégrité génomique moins préservée et un risque plus élevé de développer des cancers. (176)

b) Les PARPs

Parmi les différentes voies complexes de réparation de l'ADN, la famille des PARPs joue un rôle central, car sont des **enzymes nucléaires** impliquées dans le **système de réparation de l'ADN**. (176,185)

Elles constituent une **grande famille de 18 protéines**, dont les PARP-1, qui représentent jusqu'à 90 % de toute l'activité PARP, et PARP-2, sont les seules enzymes dont l'activité catalytique a été démontrée comme étant immédiatement stimulée par la rupture de brins d'ADN. (176,187)

Ces deux enzymes clefs, ADN-dépendantes, ont la propriété unique de détecter les interruptions de l'ADN, agissant donc comme de puissants coactivateurs enzymatiques au cours de divers processus physiologiques ou pathologiques. Les **PARP-1 et PARP-2** participent ainsi vraisemblablement à la **première ligne de défense du génome** en tant que capteurs efficaces de rupture de l'ADN et molécules de signalisation dans le cadre du programme de survie de la cellule. (187)

Au premier rang des diverses fonctions cellulaires des PARPs, la réparation des ruptures simple-brins d'ADN par excision de bases, s'effectue par la liaison des PARPs aux sites d'ADN présentant des cassures simple-brins ; ensuite, arrive la catalyse de la poly(ADP-ribosyl)ation des protéines essentielles impliquées dans la HRR. (188)

La polymérisation de ces protéines crée des polymères chargés négativement, lesquels dissocient les histones de l'ADN et modifient favorablement l'accès au matériel génétique des protéines de réparation de l'ADN. (188) En effet, un aspect important de la réparation induite par les PARPs exige qu'après la modification de la chromatine, les PARPs se modifient automatiquement et se dissocient de l'ADN afin de faciliter l'accès aux enzymes de la BER. (189)

Au-delà de la réparation de l'ADN, les PARPs sont également impliqués dans la régulation transcriptionnelle, la mitose, la longueur des télomères, le métabolisme intracellulaire et la mort cellulaire. (176)

c) La létalité synthétique

L'activité des inhibiteurs de PARPs est historiquement basée sur le concept de « **létalité synthétique** », introduit pour la première fois en 2005, selon lequel **deux lésions génétiques non létales** lorsqu'elles sont présentes **individuellement, le deviennent si elles se retrouvent dans une même cellule**.

En ce sens, les **cellules ayant un défaut de réparation par recombinaison homologue** (HRD, *Homologous Recombination Deficiency*) sont **plus sensibles à l'inhibition de l'activité des PARPs**. (176)

i. Mutation des gènes BRCA & défaut de la voie de réparation par recombinaison homologue

Les **défauts des voies de réparation de l'ADN** sont un élément **caractéristique des cellules cancéreuses** car ils participent au développement tumoral en favorisant l'instabilité génomique. C'est ainsi que cette particularité a été exploitée comme opportunité thérapeutique pour le traitement du cancer, et le cancer de l'ovaire ne fait pas exception à la règle. (190)

De fait, il a été découvert que la **cancérogénèse est favorisée par la perte de la fonction des gènes BRCA** qui rend la **cellule inapte à réparer les lésions d'ADN** et entraîne en cascade, une accumulation de mutations non réparées. Ainsi, les premières protéines de recombinaison homologue à avoir été étudiées sont celles encodées par les antigènes du cancer du sein BRCA 1/2.

Les mutations constitutionnelles mono-alléliques de ces gènes constituent la majorité des formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire. C'est pourquoi les mutations germinales de ces deux gènes BRCA, et par conséquent, leur perte de fonction, sont corrélées avec un risque accru de cancer du sein, allant de 57 % dans la mutation BRCA 1 à 45 % dans la mutation BRCA 2 ; de même avec le cancer de l'ovaire, allant de 11 % dans la mutation BRCA 1 à 40 % dans la mutation BRCA 2.

Qui plus est, il s'avère que les cancers ovariens avec mutation des gènes BRCA présentent des caractéristiques biologiquement et cliniquement distinctives, étant généralement des cancers de haut grade (grade 2 – grade 3) avec une histologie séreuse ou indifférenciée ; cette dernière particularité étant pour rappel, constitutif des cancers les plus agressifs. (176)

La fréquence des mutations des gènes BRCA 1/2 dans le cancer de l'ovaire de haut grade varie entre 23 à 30 %. (191) Et il a été démontré que près de la moitié des cancers ovariens séreux de haut grade présente un défaut de réparation par recombinaison homologue. (176)

En effet, les **gènes BRCA 1 et BRCA 2** sont des **gènes suppresseurs de tumeur** qui **maintiennent l'intégrité du génome** afin de prévenir la prolifération incontrôlée des cellules. Ils encodent des protéines essentielles impliquées dans la réparation de haute précision des cassures double-brins de l'ADN par la voie de la HRR. C'est pourquoi, la déficience en HR induite par des gènes BRCA délétères est une cible pour les inhibiteurs de PARP. (192)

ii. Inhibiteurs de PARPs

De par leur fonction, l'**inhibition des PARPs** se traduit à la fois par une **réduction de l'activité de la BER**, mais **aussi de la HRR**, de sorte que les lésions d'ADN simple-brin restent non réparées, entraînant ensuite un nombre élevé de cassures d'ADN double-brin qui sont également non corrigées dans les cellules déficientes en recombinaison homologue lors de la duplication de l'ADN. (176) (Figure 43)

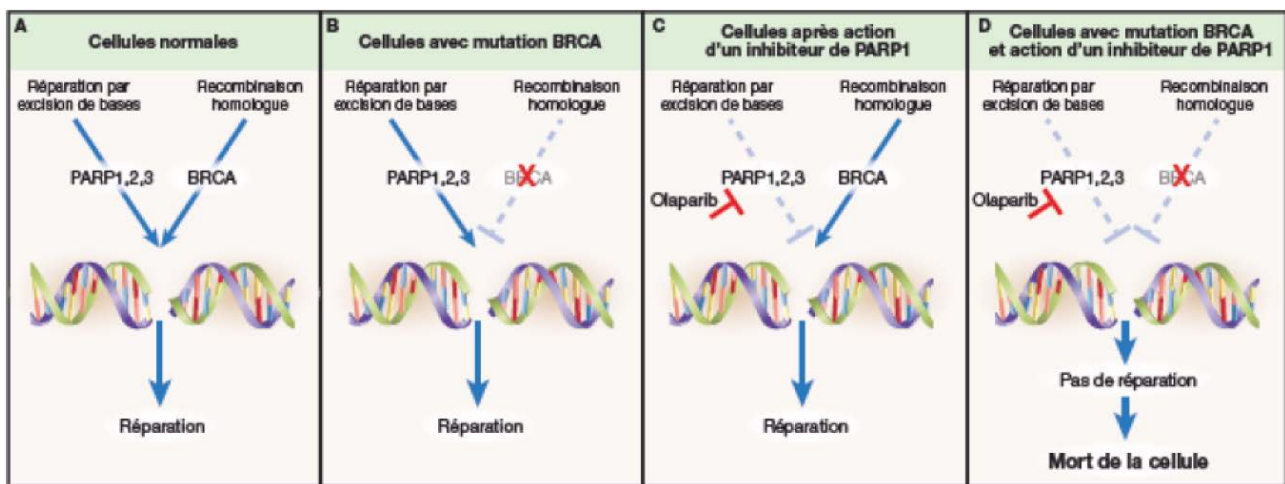


Figure 43 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP

Physiologiquement, les lésions simple-brins d'ADN sont réparées par la BER via les PARP-1, 2 et 3, sinon, elles deviennent ensuite des cassures double-brins ; lesquelles sont prises en charge par les protéines des gènes BRCA via la HRR qui est le système prioritaire de réparation de l'ADN, hautement fidèle et efficace.

Lorsqu'une cellule comporte une mutation délétère des gènes BRCA 1/2, la HRR est déficiente et la recombinaison homologue est donc non fonctionnelle. Néanmoins, le mécanisme d'excision de base fonctionne toujours et la cellule parvient à réparer ses lésions simple-brins et la cellule n'entre pas en apoptose.

L'introduction d'un inhibiteur de PARP, tel qu'*olaparib*, lorsqu'une cellule ne présente pas de mutation des gènes BRCA, élimine le mécanisme d'excision de base, mais la cellule parvient à réparer de manière efficace son matériel génétique par la HR et la cellule reste fonctionnelle.

Par ailleurs, il est connu que les **cellules non-tumorales** ne sont **pas particulièrement sensibles à l'inhibition des PARPs**, même chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA car elles possèdent au moins une **copie fonctionnelle du gène BRCA 1 ou BRCA 2**, et produisent donc des protéines BRCA 1 ou BRCA 2 normales et fonctionnelles.

En revanche, dans les **cellules tumorales** présentant une **mutation délétère des gènes BRCA 1/2**, l'action d'un **inhibiteur de PARP** empêche la réparation par excision de base des lésions simple-brins en « **piégeant** » **l'enzyme PARP sur les sites de cassures simple-brins**. La présence de PARP stabilisée sur l'ADN induit une accumulation des cassures double-brins après réplication de l'ADN qui ne peuvent pas être réparées efficacement, la HRR étant déficiente.

Les voies alternatives se trouvent alors activées, notamment celle par NHEJ, qui conduit à une instabilité génomique accrue. Après un certain nombre de réplication, **l'importante instabilité génomique de la cellule**, à la fois induite par la perturbation massive de la réparation, mais aussi de la réplication et de la transcription, va avoir pour conséquence la **mort cellulaire par apoptose**.

Les cellules cancéreuses qui présentent une charge d'ADN supérieure à celle des cellules saines, sont plus sensibles à cette voie d'apoptose. Ce qui est alors appelé **léthalité synthétique**, se traduit ainsi par la **mort cellulaire des cellules tumorales**, la perte simultanée de la réparation des lésions simple-brins dépendante des PARPs et de la machine de réparation de la rupture double-brin médiée par la HR n'étant pas tolérée par les cellules tumorales.

De plus, l'effet antitumoral des inhibiteurs de PARP a davantage été attribué à leur capacité à inhiber la réparation de l'ADN et à piéger les PARPs sur l'ADN pour finalement induire la formation de lésions double-brins ; le premier mécanisme étant considéré comme plus spécifique à la déficience en HR. (188)

3) Le développement de Lynparza® dans le cancer de l'ovaire

L'enregistrement du premier inhibiteur de PARP au niveau mondial, est arrivé sans crier gare. LynparzaTM, qui n'était alors qu'au stade de développement clinique de phase II, et pour laquelle sa formulation pharmaceutique n'avait pas encore été optimisée, a obtenu son AMM européenne le 16 décembre 2014.

Face aux résultats exceptionnels de l'étude pivot 19, dont l'objectif était d'évaluer *olaparib* en traitement d'entretien en monothérapie *versus* placebo dans les cancers séreux de l'ovaire en rechute, sensibles au platine, faisant suite à deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine, la formulation en gélule de Lynparza, qui initialement n'était pas vouée à être enregistrée, était une nouvelle opportunité thérapeutique pour les patientes atteintes du cancer de l'ovaire et a donc fait l'objet d'une demande d'AMM par AstraZeneca.

Ainsi, la **première indication de Lynparza** est fondée sur les données de l'**étude pivot 19 de phase II**, et ensuite soutenue par les résultats de l'**étude 41** ; l'objectif de cette dernière étude étant d'évaluer l'effet d'*olaparib* en association à une chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule, suivi d'*olaparib* en monothérapie en traitement d'entretien dans les cancers de l'ovaire en rechute, sensibles au platine. (178)

Compte tenu de la formulation en gélule concernée pour ces deux études précitées, seules les études dans le cancer de l'ovaire concernant la formulation en comprimé de Lynparza, seront explicitées ci-après (cf. [partie 3.III.2.a](#) et [partie 3.III.2.b](#)).

a) L'étude clinique SOLO-2

Suite à l'obtention de l'**AMM européenne pour Lynparza gélule** le **16 décembre 2014**, le programme de développement clinique de Lynparza incluait une **optimisation de cette formulation** avec Lynparza en comprimé pelliculé, afin de **réduire le nombre d'unités administrées par jour**.

La posologie avec Lynparza se trouve alors réduite, passant de 400 mg deux fois par jour, soit 16 gélules par jour, à 300 mg deux fois par jour, soit 4 comprimés par jour ; l'observance au traitement ainsi que le confort des patientes s'en trouvant alors potentiellement améliorés, d'autant plus que Lynparza est un traitement d'entretien au long cours.

La formulation en comprimé de Lynparza a donc été développée puis évaluée dans le cadre de l'étude clinique de phase III, SOLO-2. (189)

i. Méthode

L'étude clinique SOLO-2 est une étude pivot de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien en monothérapie avec *olaparib* comprimé, chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, incluant également les patientes atteintes d'un cancer primaire du péritoine et/ou des trompes de Fallope ou d'un cancer endométrioidé de haut grade, avec une mutation des gènes BRCA 1/2, en rechute et sensible au platine, suite à au moins deux lignes de chimiothérapie à base de sels de platine. (193)

Les détails de l'étude SOLO-2 sont présentés ci-dessous. (189,193,194)

Nom de l'étude & références	Étude SOLO-2 (D0816C00002 & NCT01874353)
Titre officiel de l'étude	Étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, évaluant le traitement d'entretien en monothérapie avec <i>olaparib</i> chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à mutation BRCA et présentant une réponse complète ou partielle suite à une chimiothérapie à base de platine.
Type d'étude	Étude clinique interventionnelle.
Phase de l'étude	Phase III.
Dates de l'étude	- Inscription de la première patiente : 03/09/2013 ; - <i>Cut-off</i> des données pour l'analyse principale : 19/09/2016 ; - Date estimée de fin d'étude : 08/02/2022.
Objectif de l'étude	Déterminer l'efficacité d' <i>olaparib</i> comprimé en traitement d'entretien <i>versus</i> placebo, en termes de survie sans progression, chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec une mutation des gènes BRCA 1/2, en rechute, sensible au platine et qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.
Nombre de patientes incluses	337 participantes.
MÉTHODE	
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a eu lieu au sein de 119 centres répartis dans 16 pays : États Unis (19 centres), France (12 centres), Allemagne (11 centres), Brésil (10 centres), Espagne (10 centres), Japon (9 centres), Royaume-Uni (8 centres), Canada (7 centres), Italie (7 centres), Pologne (5 centres), Corée (4 centres), Pays-Bas

	(4 centres), Russie (4 centres), Australie (3 centres), Belgique (3 centres) et Israël (3 centres).
Principaux critères d'inclusion	• Adulte ≥ 18 ans ; • Atteinte d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade en rechute (ou péritonéal primitif ou des trompes de Fallope) ou d'un cancer endométriode, confirmé histologiquement ; • Présentant une mutation délétère ou soupçonnée délétère des gènes BRCA 1/2 documentée ; • Ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie à base de platine avant la randomisation : - o Concernant l'avant dernière chimiothérapie à base de platine avant inclusion dans l'étude : - Traitement à base de sels de platine (<i>carboplatine</i> ou <i>cisplatine</i>) ; - Patiente sensible aux sels de platine : progression de la maladie survenue au moins 6 mois après la fin de la dernière dose ; - Traitement d'entretien accepté (notamment par <i>bévacizumab</i>) à l'issue de cette avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine. - o Concernant la dernière chimiothérapie avant inclusion dans l'étude : - Traitement à base de sels de platine (<i>carboplatine</i> ou <i>cisplatine</i>) d'au moins 4 cycles de chimiothérapie ; - Patiente en réponse objective (complète ou partielle) ou présentant une absence de signe de la maladie (en cas de chirurgie cytoréductive optimale conduite précédemment la chimiothérapie) et absence d'augmentation du CA-125, définie par des mesures inférieures à la limite supérieure de la plage normale ou inférieures à 15 % aux valeurs du test initial effectué ≥ 7 jours avant le second test ; - Patiente randomisée dans l'étude SOLO-2 dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie ; - Patiente n'ayant pas reçu de <i>bévacizumab</i> ou d'agent expérimental pendant ce traitement. • Présentant un dosage CA-125 en pré-traitement dans la limite supérieure à la normale ;

	• Une fonction normale des organes et de la moelle osseuse mesurée dans les 28 jours précédant la randomisation ; • ECOG³⁵ 0 à 1 ; • Une espérance de vie ≥ 16 semaines.
Principaux critères d'exclusion	• Mutation des gènes BRCA 1/2 considérée comme non délétère ; • Ponction d'ascite au cours des 2 derniers cycles de chimiothérapie précédant l'inclusion ; • Antécédent de traitement par inhibiteur de PARP, dont <i>olaparib</i> ; • Patiente présentant une hypersensibilité connue à l'<i>olaparib</i> ou à l'un des excipients du produit ; • Autre cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion ; • Patiente ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie systémique au cours des 3 semaines précédant le traitement de l'étude ; • Métastases cérébrales symptomatiques non contrôlées ; • Patiente atteinte d'une compression de la moelle épinière, sauf s'il est considéré qu'elle ait reçu un traitement définitif pour cette pathologie et si la maladie est cliniquement stable ; • Intervention chirurgicale majeure dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
Schéma de l'étude	L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'<i>olaparib</i> comprimé en traitement d'entretien <i>versus</i> placebo, en termes de survie sans progression. (Figure 44) † Stratification : sensibilité au platine (progression de la maladie $> 6 \leq 12$ mois <i>versus</i> > 12 mois) ; réponse objective à la dernière chimiothérapie (réponse complète [RC] <i>versus</i> réponse partielle [RP]). Figure 44 : Schéma de l'étude SOLO-2 Les patientes incluses dans l'étude sont celles qui étaient sensibles au platine, c'est-à-dire celles dont la rechute après la fin de l'avant-dernière

³⁵ L'indice de performance de l'OMS, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) est un score incontournable dans les évaluations oncogériatriques, qui informe sur le niveau d'état général d'une personne. (195)

	chimiothérapie à base de platine était survenue dans un délai supérieur à 6 mois, et qui étaient en réponse suite à la dernière ligne de chimiothérapie, constituée d'au moins 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, et dont le délai était inférieur à 8 semaines après la dernière dose de chimiothérapie. Aucune durée maximale n'a été définie pour la prise du traitement à l'étude. Les patientes reçoivent les traitements jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que l'investigateur en estime autrement. En cas de progression de la maladie, le suivi de la patiente se poursuit dans le but d'évaluer le délai jusqu'à la seconde progression (PFS2, <i>Progression Free Survival</i>) et la survie globale (OS, <i>Overall Survival</i>). En cas d'arrêt prématuré du traitement à l'étude pour toxicité, l'évaluation tumorale selon les critères RECIST³⁶ V1.1 (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>) se poursuit jusqu'à progression de la maladie. Au-delà, le suivi a pour objectif, le recueil de l'information du décès de la patiente en vue d'évaluer la survie globale.
Traitements étudiés	• Bras expérimental : - Substance active : 300 mg d'<i>olaparib</i> en comprimé (2 comprimés de 150 mg) ; - Administration orale : deux fois par jour. • Bras placebo : - Substance active : comprimés placebo ; - Administration orale : deux fois par jour.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un rapport 2:1, respectivement dans les groupes <i>olaparib</i> et placebo. Les patientes devaient être randomisées dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie. La randomisation des patientes était stratifiée selon les critères suivants : • Sensibilité aux sels de platine : la rechute après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine était survenue dans un délai supérieur à 6 mois ; ○ Détermination de la sensibilité aux sels de platine est fonction du délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la rechute :

³⁶ RECIST est une méthodologie simple et pragmatique ayant pour but d'apprécier l'activité et l'efficacité des nouvelles thérapies anticancéreuses dans les tumeurs solides, en utilisant des critères validés et cohérents pour évaluer les modifications de la charge tumorale. (196)

	- Si rechute pendant la cure de chimiothérapie : réfractaire ; - Si rechute avant 6 mois (183 jours) : résistante ; - Si rechute entre 6 et 12 mois : partiellement sensible ; - Si rechute après 12 mois : sensible. • Réponse suite à la dernière ligne de chimiothérapie, constituée d'au moins 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, selon les critères RECIST et CA-125. - o Détermination de la réponse à la chimiothérapie de la patiente : - Réponse complète : la tumeur a disparu ; - Réponse partielle : la tumeur a réduit d'au moins 30 % de la somme des lésions.
Critère de jugement principal	Survie Sans Progression (SSP = PFS) – Efficacité La PFS, évaluée par l'investigateur, est le critère choisi permettant d'évaluer l'efficacité du traitement par <i>olaparib</i> par rapport au placebo. La PFS est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de la première progression radiologique documentée de la maladie, selon les critères RECIST V1.1 ou le décès de la patiente, toute cause confondue en l'absence de progression. Outre l'évaluation de la PFS par les investigateurs selon les critères RECIST, la PFS a également été évaluée par des évaluateurs indépendants du BICR (<i>Blinded Independent Central Review</i>).
Critères de jugement secondaires	Efficacité • PFS2 = SSP2 : délai jusqu'à la seconde progression, défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la seconde progression de la maladie ou la date de décès de la patiente, documentée suivant l'événement de PFS ; • OS = SG : survie globale évaluée par l'investigateur dans les populations en intention de traiter (ITT), définie comme le délai entre le jour de la randomisation et la date de décès de la patiente, toute cause confondue. Parce que la survie globale est impactée par les lignes de traitements reçues après une progression de la maladie, plusieurs paramètres cliniques intermédiaires ont été mis en place afin d'évaluer si le bénéfice d'<i>olaparib</i> se maintenait au-delà de la première progression et retardait l'initiation de la ligne de chimiothérapie suivante.

	Paramètres cliniques intermédiaires : - o TDT (<i>Time to Discontinuation of Treatment</i>) : intervalle de temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou la date de décès de la patiente ; - o TFST (<i>Time to First Subsequent Therapy</i>) : intervalle de temps entre la randomisation et le début du 1^{er} traitement ultérieur au traitement à l'étude ou la date de décès de la patiente ; - o TSST (<i>Time to Second Subsequent Therapy</i>) : intervalle de temps entre la randomisation et le début du 2nd traitement ultérieur au traitement à l'étude ou la date de décès de la patiente. Qualité de vie • Score TOI (<i>Trial Outcome Index</i>) : index ciblé et établi, dérivé du questionnaire FACT-O (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian</i>). Tolérance • Effets indésirables (EI) ; • EI graves (EIG) ; • EI d'intérêt particulier ; • EI conduisant à un arrêt du traitement ou à une modification de dose ; • Examens de laboratoire des signes vitaux ; • Électrocardiogramme (ECG).
Taille de l'échantillon	Au total, 295 patientes ont été recrutées dans l'étude SOLO-2. La taille de l'échantillon a ainsi permis de démontrer une amélioration significative d'<i>olaparib</i> comprimé <i>versus</i> placebo, en termes de survie sans progression (PFS – critère principal) et de délai jusqu'à seconde progression (PFS2 – critère secondaire), avec une puissance statistique supérieure à 90 %. L'étude n'a pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer une différence significative en termes de survie globale (OS – critère secondaire).
Méthode d'analyse des résultats	Cut-off et périodes d'analyse La date d'extraction pour l'analyse principale du critère primaire qu'est la survie sans progression, a été conduite au 19 septembre 2016. Populations d'analyse

- o Population ITT (intention de traiter) : population d'analyse principale pour tous les critères d'efficacité qui comprend l'ensemble des patientes randomisées dans l'étude SOLO-2 ;
- o Population de tolérance : population de patientes ayant reçu au moins une dose de traitement (*olaparib* ou placebo). (Tableau XII)

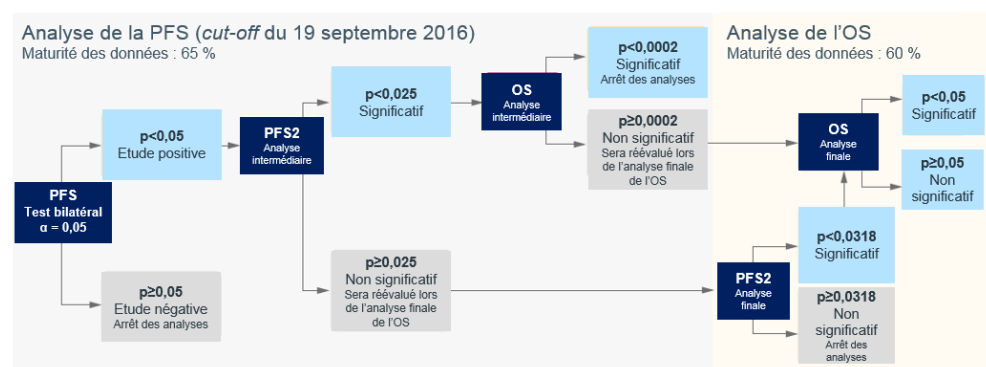
Tableau XII : Effectifs des populations d'analyse - Étude SOLO-2

Population d'analyse	<i>Olaparib</i> comprimé	Placebo	Total de patientes
Population ITT	196	99	295
Population de tolérance	195	99	294

Efficacité – Méthode d'analyse statistique

L'ensemble des données d'efficacité suivent le principe de l'analyse en intention de traiter, basé sur l'ensemble des patientes randomisées dans l'étude SOLO-2, comparant les groupes de traitements de la randomisation, quel que soit le traitement réellement reçu.

Afin de contrôler le risque α global de 5,0 % (test bilatéral), le critère de jugement principal (PFS) et les principaux critères secondaires d'efficacité (PFS2 et OS) ont été testés selon une procédure de séquence hiérarchique planifiée. (Figure 45)



PFS : survie sans progression ; PFS2 : délai jusqu'à seconde progression ; OS : survie globale.

Figure 45: Analyse statistique hiérarchique de la PFS - Étude SOLO-2

Si le test appliqué lors d'une étape donnée aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures

n'avaient pas de valeur de démonstration et restaient purement descriptifs. Si le test est statistiquement significatif, le test continuait à l'étape suivante.

Survie sans progression (PFS)

Une analyse par un test du log-Rank stratifié (selon le critère de randomisation) a été réalisée pour le critère principal de survie sans progression.

Les intervalles de confiance et les *Hazard Ratio* (HR) ont été calculés via le modèle à risques proportionnels de Cox.

Les facteurs pronostiques de survie sans progression ont été explorés, par des analyses en sous-groupe prévues au protocole.

Survie globale (OS)

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée au moment du *cut-off* du 19 septembre 2016 et selon la même méthodologie que l'analyse de la PFS. L'analyse finale de la survie globale sera effectuée lorsque les données seront matures à 60 %, à savoir, lorsqu' environ 177 patientes seront décédées.

TDT, TFST & TSST

Les analyses secondaires du temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TDT), du temps entre la randomisation et le début du premier traitement ultérieur ou le décès (TFST) et du temps entre la randomisation et le début du deuxième traitement ultérieur ou le décès (TSST) ont été conduites afin d'évaluer si le bénéfice d'*olaparib* comprimé se maintenait au-delà de la première progression et retardait l'initiation de la ligne de chimiothérapie suivante.

Qualité de vie – Méthode d'analyse statistique

L'évolution du score-TOI de l'inclusion à 12 mois a été analysée via un modèle mixte de mesures répétées (MMMR).

Tolérance - Méthode d'analyse statistique

L'analyse de la tolérance a inclus toutes les patientes qui ont reçu au moins une dose de traitement (*olaparib* comprimé ou placebo). Les données de tolérance ont été présentées de façon descriptive.

ii. Résultats

Dans le cadre de cette thèse, il a été pris pour partie de ne présenter que les résultats d'efficacité de Lynparza comprimé de l'étude clinique SOLO-2.

Sur les 602 patientes incluses dans l'étude SOLO-2, 295 ont été randomisées selon un ratio 2:1 pour recevoir le traitement de maintenance : 196 ont été affectées au groupe *olaparib* et 99 au groupe placebo.

L'extraction des données pour l'analyse primaire de la PFS en date du 19 septembre 2016, a eu lieu lorsque 187 événements de progression étaient survenus, soit à environ 63,4 % de maturité des données et 36 mois après le recrutement de la première patiente.

Ainsi, lors de cette extraction des données, 294 patientes avaient reçu le traitement de l'étude (groupe *olaparib*, n = 195 ; groupe placebo, n = 99) et 83/195, soit 42,6 % des patientes du bras *olaparib* recevaient encore un traitement continu par *olaparib*, contre 13/99, soit 13,1 % des patientes du bras placebo qui étaient encore sous placebo. (Figure 46) (189,194)

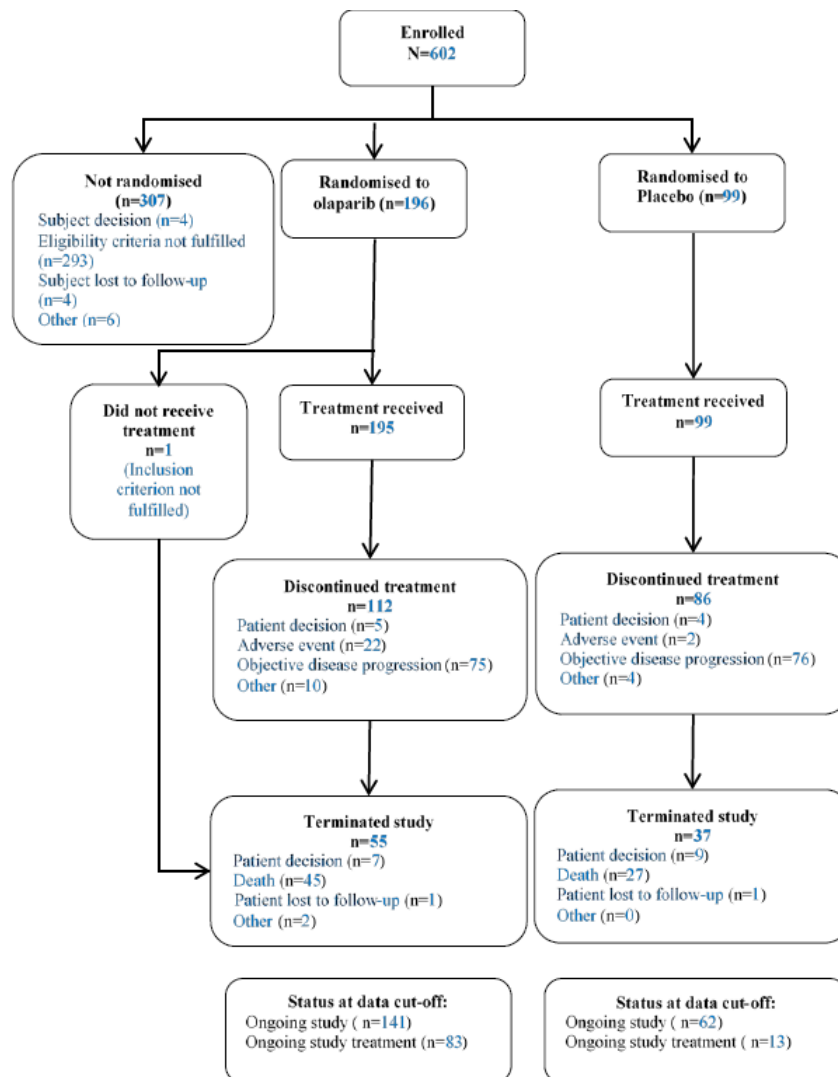


Figure 46 : Flux des patientes incluses dans l'étude SOLO-2 (189)

❖ Efficacité

L'efficacité du traitement par *olaparib* par rapport au placebo a été évaluée grâce au critère principal, la survie sans progression, ainsi qu'avec les critères secondaires d'efficacité, la PFS2, l'OS, le TDT³⁷, le TFST³⁸, et le TSST³⁹. (197)

✓ Analyse principale – PFS, la survie sans progression

Au moment de l'extraction des données du 19 septembre 2016, le suivi médian était de 22,1 mois dans le bras *olaparib* comprimé et de 19,6 mois dans le bras placebo.

³⁷ Le TDT est l'intervalle de temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou la date de décès de la patiente.

³⁸ Le TFST est intervalle de temps entre la randomisation et le début du 1^{er} traitement ultérieur au traitement à l'étude ou la date de décès de la patiente.

³⁹ Le TSST est l'intervalle de temps entre la randomisation et le début du 2nd traitement ultérieur au traitement à l'étude ou la date de décès de la patiente.

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration cliniquement significative de la PFS évaluée par l'investigateur avec *olaparib* par rapport au placebo, de 13,6 mois. La médiane dans le bras *olaparib* est de 19,1 [IQR⁴⁰ 8,3 – 33,2] mois *versus* 5,5 [IQR 2,9 – 10,4] mois dans le bras placebo ; *Hazard Ratio*⁴¹ (HR) = 0,30 ; IC⁴² 95 % [0,22 - 0,41], $p < 0,0001$. Ce *hazard ratio* traduit une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès, de 70 % en faveur d'*olaparib*. (Figure 47).

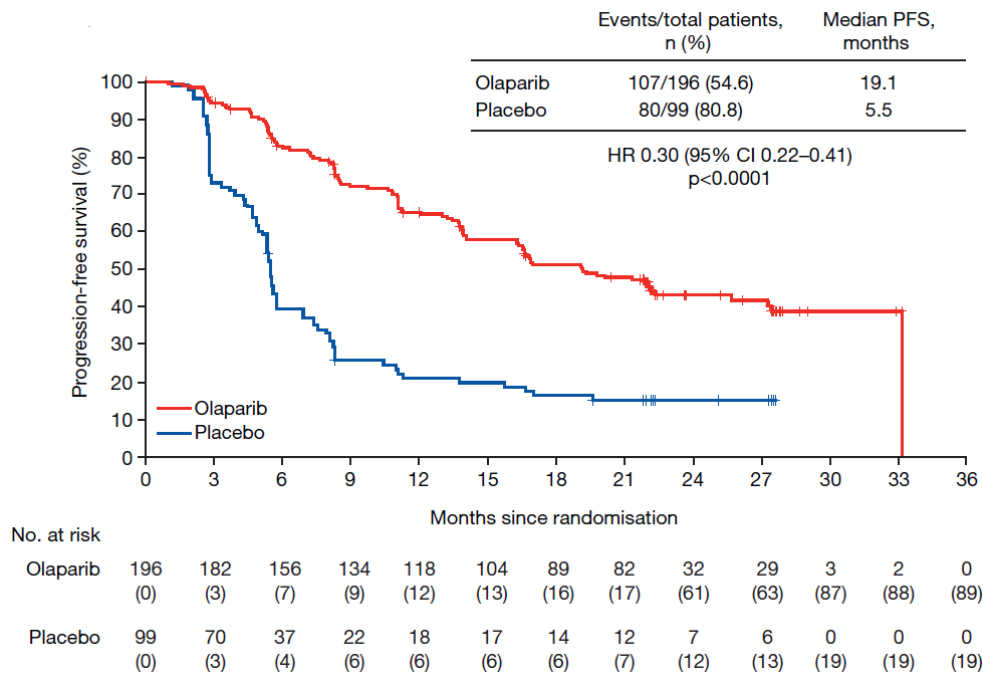


Figure 47 : Courbes de Kaplan Meier de la PFS chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire gBRCA 1/2m récidivant et sensible au platine (maturité 63 % - évaluation de l'investigateur – Étude SOLO-2 (194)

L'évaluation par l'investigateur de la PFS a été confirmée par l'analyse en aveugle par le comité de revue centralisé indépendant (BICR), avec une médiane de la PFS dans le bras *olaparib* de 30,2 [IQR 8,4 – non calculable] mois *versus* 5,5 [IQR 2,8 – 10,2] mois dans le bras placebo ; HR = 0,25 ; IC 95 % [0,18 – 0,35], $p < 0,0001$.

Pour information, si les résultats issus de l'analyse du BICR étaient en contradiction et ne confirmaient pas les résultats issus de l'analyse effectuée par l'investigateur selon les critères RECIST V1.1, l'étude SOLO-2 aurait été un échec. Dans ce cas précis, l'évaluation BICR confirmait celle du RECIST et plus encore, les résultats du BICR étaient meilleurs que ceux du RECIST, mais n'étaient pas transposables, le critère principal choisi pour le protocole d'étude étant l'analyse par l'investigateur selon les critères RECIST V1.1.

⁴⁰ IQR, Interquartile Range : écart interquartile.

⁴¹ HR, une valeur < 1 est en faveur d'*olaparib*.

⁴² IC, Intervalle de Confiance.

Par ailleurs, la proportion de patients n'ayant pas connu de progression de la maladie dans le groupe *olaparib* après 12 mois et 24 mois était respectivement, de 65,1 % et 43,0 %, contre 20,9 % et 15,1 %, respectivement pour le groupe placebo. Ainsi, à deux ans de suivi, il y avait 2,8 fois plus de patientes n'ayant pas connu de progression de la maladie dans le bras *olaparib* que dans le bras placebo. (194,197)

✓ Résultats sur les critères secondaires

▪ Critères d'évaluation clinique intermédiaires

À la date d'extraction des données, l'analyse des critères secondaires d'évaluation clinique, à savoir le TDT, le TFST et le TSST, ont chacun démontré une réduction statistiquement et cliniquement significative, respectivement, du risque d'arrêt du traitement à l'étude ou de décès, des délais jusqu'à la première et la deuxième thérapie ultérieure ou du décès, chez les patientes traitées par *olaparib* par rapport aux patientes traitées par placebo :

- TDT : le délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement à l'étude était de 19,4 mois dans le bras *olaparib* versus 5,6 mois dans le bras placebo (HR = 0,31 ; IC 95 % [0,23-0,42], $p < 0,0001$).
- TFST : le temps médian entre la randomisation et le début du 1^{er} traitement ultérieur ou le décès était de 27,9 mois dans le bras *olaparib* versus 7,1 mois dans le bras placebo (HR = 0,28 ; $p < 0,0001$).
- TSST : le temps médian entre la randomisation et le début du 2^{ème} traitement ultérieur ou le décès était de 18,2 mois dans le bras placebo alors qu'il n'a pas été atteint dans le bras *olaparib* (HR = 0,37 ; $p < 0,0001$). (194,197)

▪ PFS2, survie jusqu'à la seconde progression

La seconde progression de la maladie ou le décès de la patiente, déterminée par la PFS2, a été rapportée chez 35,7 % des patientes ($n = 70$) du bras *olaparib* versus 49,5 % des patientes ($n = 49$) du bras placebo, avec un HR égal à 0,50 ; IC 95 % [0,34 – 0,72], $p < 0,0002$.

Ces résultats signifient que le traitement par *olaparib* a permis une réduction statistiquement et cliniquement significative de 50 % du risque de seconde progression de la maladie par rapport au placebo.

Ainsi, la médiane de la PFS2 était de 18,4 mois dans le bras placebo alors qu'elle n'était pas encore atteinte dans le bras *olaparib* ; HR = 0,50 ; IC 95 % [0,34 – 0,72], $p < 0,0002$. Ce résultat démontre un bénéfice persistant d'*olaparib* par rapport au placebo, au-delà de la première progression. (194,197)

■ OS, survie globale

Lors de l'analyse de l'OS en date du 19 septembre 2016, pour laquelle les données avaient une maturité à 24 %, les résultats ont montré un avantage numérique non significatif en termes de survie globale ; HR = 0,80 ; IC 95 % [0,50 – 1,31], p = 0,4267. La médiane de la survie globale n'avait pas été atteinte dans les deux groupes de traitement.

L'analyse finale de la survie globale pour SOLO-2, prévue à environ 60 % a été effectuée à 61 % de maturité des données. Les médianes de la survie globale étaient de 51,7 mois pour le bras *olaparib* versus 38,8 mois pour le bras placebo ; HR = 0,74 ; IC 95 % [0,54 – 1,00], p = 0,0537. La survie globale n'avait pas atteint la significativité statistique. (Figure 48) (189,194,197)

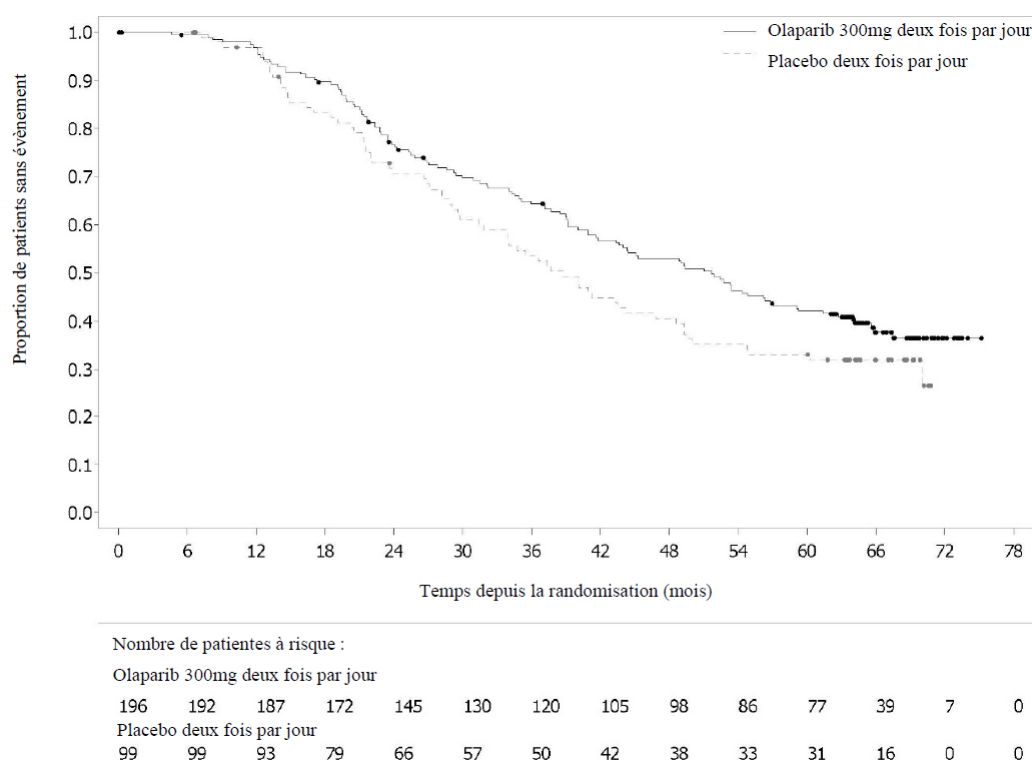


Figure 48 : Courbes de Kaplan Meier de l'OS chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCA 1/2m récidivant et sensible au platine (maturité 61 %) – Étude SOLO-2 (197)

✓ Analyse en sous-groupe de la PFS

Une analyse en sous-groupe de la PFS a été menée dans divers sous-groupes particuliers et elle n'avait révélé aucun bénéfice différentiel évident entre les sous-groupes prédéfinis par rapport à la population globale. Le bénéfice d'*olaparib* par rapport au placebo s'est maintenu dans tous les sous-groupes avec une ampleur différente.

Les résultats de l'analyse exploratoire de l'OS en fonction du statut gBRCA1m et gBRCA2m suggèrent un avantage supplémentaire potentiel en termes de survie entre les patients mutés gBRCA1 et gBRCA2 ; les patients présentant des mutations gBRCA2 semblant en retirer un bénéfice supplémentaire. (189)

En résumé, le **traitement par olaparib comprimé** a montré un **rapport efficacité/effets indésirables important** chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute platino-sensible et en réponse à une chimiothérapie à base de platine, avec mutation des gènes *BRCA1/2*. (Figure 49) (194,197)

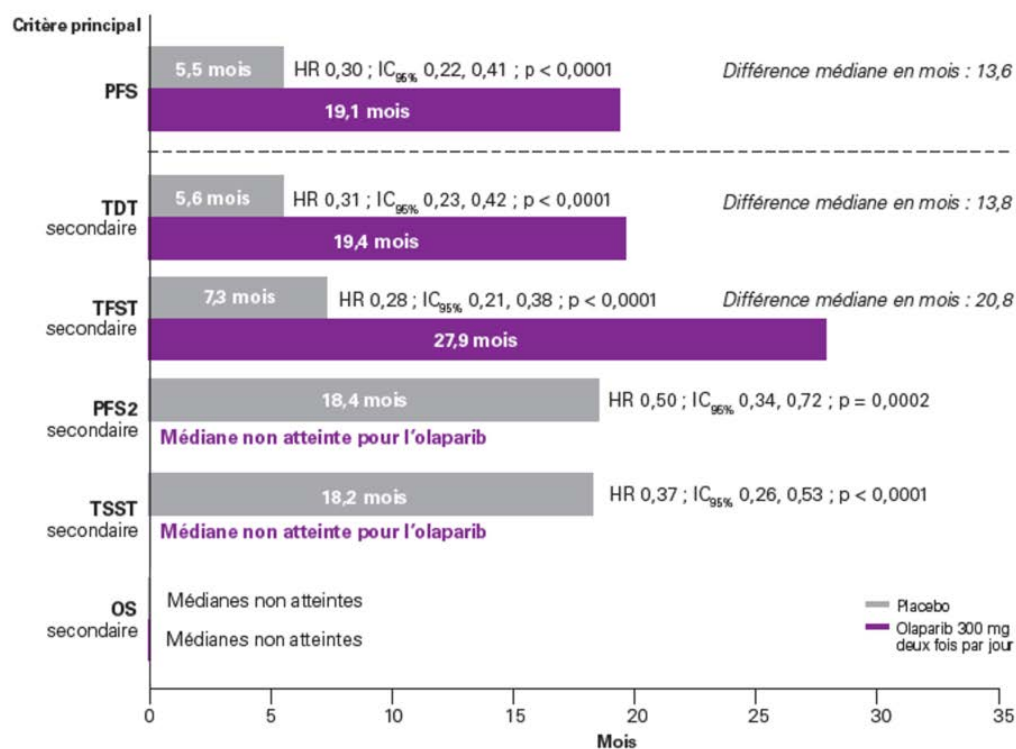


Figure 49 : Résumé de l'ensemble des critères de résultats primaire et secondaires de l'étude SOLO-2

Fort de ces résultats d'étude clinique SOLO-2, AstraZeneca a soumis le 6 avril 2017, une demande d'extension de gamme afin d'ajouter une nouvelle forme pharmaceutique associée à un nouveau dosage ainsi qu'une extension d'indication pour traiter les patientes atteintes de tumeurs ovariennes récidivantes sensibles au platine, quel que soit le statut de mutation du gène BRCA ou le type histologique du cancer. (189)

En date du **8 mai 2018**, AstraZeneca s'est ensuite vu octroyer cette **extension de gamme** permettant l'**ajout de la formulation en comprimé pelliculé** sous deux dosages, **Lynparza® 100 mg et 150 mg**. (137,138)

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (136)

b) L'étude clinique SOLO-1

Car la prise en charge précoce dans le cancer de l'ovaire au vu de son histoire naturelle est primordiale et en raison du besoin médical non couvert identifié par AstraZeneca, car aucun traitement d'entretien spécifiquement indiqué chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué et porteuses de mutation des gènes BRCA1/2 n'était à ce jour disponible en France, le développement clinique de Lynparza s'est poursuivi avec l'étude clinique SOLO-1.

La formulation en comprimé de Lynparza a donc été développée puis évaluée dans cette indication, pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade nouvellement diagnostiqué, dans le cadre de l'étude clinique de phase III, SOLO-1. (198)

i. Méthode

L'étude clinique SOLO-1 est une étude pivot de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien en monothérapie avec *olaparib* comprimé, chez des patientes adultes atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué épithélial de haut grade de l'ovaire (stade FIGO III ou IV), des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, avec une mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) ayant répondu (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine en 1^{ère} ligne. (198,199)

Les détails de l'étude SOLO-1 sont présentés ci-dessous. (184,197–199)

Nom de l'étude & références	Étude SOLO-1 (D0818C00001 & NCT01844986)
Titre officiel de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, évaluant le traitement d'entretien en monothérapie avec <i>olaparib</i> chez des patientes atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué épithélial de haut grade de l'ovaire (stade FIGO III ou IV), des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, avec une mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) ayant répondu (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine en 1 ^{ère} ligne.

Type d'étude	Étude clinique interventionnelle.
Phase de l'étude	Phase III.
Dates de l'étude	- Inscription de la première patiente : 26/08/2013 ; - <i>Cut-off</i> des données pour l'analyse principale : 17/05/2018 ; - Date estimée de fin d'étude : 01/01/2024.
Objectif de l'étude	Déterminer l'efficacité d' <i>olaparib</i> comprimé en monothérapie d'entretien <i>versus</i> placebo, en termes de survie sans progression, chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial de haut grade avec une mutation des gènes BRCA 1/2, qui sont en réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne à base de platine.
Nombre de patientes incluses	450 participantes.
MÉTHODE	
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a eu lieu au sein de 118 centres répartis dans 15 pays : Europe (39 %), Amérique du Nord (36 %), Asie (12 %) et reste du monde (13 %) (Australie, Brésil, Canada, Chine, France, Israël, Italie, Japon, Pays-Bas, Pologne, Russie, Corée du Sud, Espagne, Royaume-Uni, États-Unis). Les cinq principaux pays recruteurs étaient les États-Unis, l'Italie, l'Espagne, le Canada et la Corée du Sud.
Principaux critères d'inclusion	• Adulte ≥ 18 ans ; • Atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué de l'ovaire épithélial avancé (stade FIGO III ou IV) de haut grade (ou des trompes de Fallope ou péritonéal primitif) ou cancer endométrioïde confirmé histologiquement ; • Présentant une mutation délétère ou soupçonnée délétère des gènes BRCA 1/2 documentée ; • Ayant eu une tentative de chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalaire pour les patientes de stade III. Les patientes au stade IV devaient avoir eu soit une biopsie soit une chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalaire ; • Ayant suivi et terminé une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine (intraveineuse ou intrapéritonéale) avant la randomisation : - o N'ayant reçu aucun produit sous investigation en 1^{ère} ligne de chimiothérapie ;

	- o Ayant reçu au moins 6 cycles de chimiothérapie à base de platine et au maximum 9 cycles. Au minimum 4 cycles en cas d'arrêt de traitement en raison de toxicité liée au traitement ; - o N'ayant pas reçu de traitement à base de <i>bévacizumab</i> lors de leur 1^{ère} ligne de traitement, en combinaison et/ou en maintenance ; - o La réponse clinique était évaluée sur le scanner post-traitement : - Réponse complète définie par l'absence de signe, mesurable ou non, selon les critères RECIST 1.1, sur le scanner post-traitement, ainsi qu'une CA-125 normale ; - Réponse partielle définie comme une réduction de $\geq 30\%$ du volume de la tumeur entre le début et la fin de la chimiothérapie OU aucun signe mesurable de la maladie selon les critères RECIST 1.1 au scanner post-traitement avec une CA-125 qui n'avait pas diminué jusqu'à la normale ; - Les mesures de CA-125 devaient répondre aux critères suivants : ▪ Si la première valeur était moins importante ou égale à la valeur limite supérieure de la normale (LNS), la patiente était éligible à la randomisation et un second échantillon n'était pas requis ; ▪ Si la première valeur était supérieure à LNS, une seconde évaluation était réalisée au moins 7 jours après la première. ▪ Si le taux de CA-125 sur le deuxième prélèvement augmentait de 15 % ou plus, la patiente n'était pas éligible - o Randomisées dans l'étude SOLO-1 dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie ; • ECOG 0 à 1 ; • Une espérance de vie ≥ 16 semaines ; • Femme ménopausée ou non enceinte.
Principaux critères d'exclusion	• Mutation des gènes BRCA 1/2 considérées comme non délétères ; • Maladie à un stade précoce : Stade FIGO I ou IIA, IIB, IIC ; • Maladie stable ou en progression sur le scanner post-traitement ou cliniquement visible à la fin de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie ; • Intervention chirurgicale majeure dans les deux semaines précédant le début du traitement de l'étude ;

- Ayant déjà été diagnostiquée et traitée pour un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif à un stade précoce ;
- Antécédent de traitement par un inhibiteur de PARP (incluant *olaparib*), par *bévacizumab* ou autre produit d'investigation, en 1^{ère} ligne de traitement ;
- Ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie systémique au cours des 3 semaines précédant le traitement de l'étude ;
- Chimiothérapie pour toute tumeur abdominale ou pelvienne, y compris le traitement de leur cancer de l'ovaire à un stade plus précoce ;
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs connus du CYP3A4 ;
- Autre cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion ;
- Métastases cérébrales symptomatiques non contrôlées ;
- Antécédents de syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'*olaparib* comprimé en traitement d'entretien *versus* placebo, en termes de survie sans progression. (Figure 50)

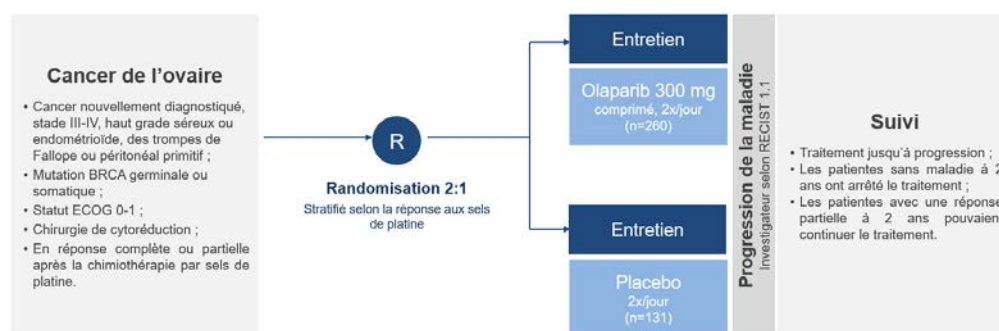


Figure 50 : Schéma de l'étude SOLO-1

Schéma de l'étude

Les patientes de stade III incluses dans l'étude devaient avoir eu une chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalle. Les patientes au stade IV devaient quant à elles, avoir eu soit une biopsie soit une chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalle.

Après avoir suivi une chimiothérapie à base de platine, les patientes incluses ont été randomisées selon un rapport 2:1, respectivement dans les groupes *olaparib* 300 mg deux fois par jour et placebo deux fois par jour.

Pour les patientes sous *olaparib* qui étaient en réponse clinique complète à 2 ans de traitement, à savoir avec aucun signe radiologique de la maladie, la durée maximale du traitement était de 2 ans ; toutefois, les patientes qui présentaient

	des signes de maladie restant stables, pouvaient continuer à recevoir <i>olaparib</i> au-delà de 2 ans en double aveugle.
Traitements étudiés	• Bras expérimental : - Substance active : 300 mg d'<i>olaparib</i> en comprimé ; - Administration orale : deux fois par jour. • Bras placebo : - Substance active : comprimés placebo ; - Administration orale : deux fois par jour.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un rapport 2:1, respectivement dans les groupes <i>olaparib</i> et placebo. Les patientes devaient être randomisées dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie. La randomisation des patientes était stratifiée selon la : • Réponse à la première ligne de chimiothérapie à base de platine, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST et CA-125.
Critère de jugement principal	Survie Sans Progression (SSP = PFS) – Efficacité La PFS, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST V1.1, est le critère finalement choisi, permettant d'évaluer l'efficacité du traitement par <i>olaparib</i> par rapport au placebo. Outre l'évaluation de la PFS par les investigateurs selon les critères RECIST, la PFS a également été évaluée par des évaluateurs indépendants du BICR (<i>Blinded Independent Central Review</i>).
Critères de jugement secondaires	Efficacité • PFS2 = SSP2 : délai jusqu'à la seconde progression ou le décès de la patiente ; • OS = SG : survie globale évaluée par l'investigateur dans les populations en intention de traiter (ITT). Paramètres cliniques intermédiaires : - o TDT (<i>Time to Discontinuation of Treatment</i>) : intervalle de temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou la date de décès de la patiente ; - o TFST (<i>Time to First Subsequent Therapy</i>) : intervalle de temps entre la randomisation et le début du 1^{er} traitement ultérieur au traitement à l'étude ou la date de décès de la patiente ;

	o TSST (<i>Time to Second Subsequent Therapy</i>) : intervalle de temps entre la randomisation et le début du 2nd traitement ultérieur au traitement à l'étude ou la date de décès de la patiente. Qualité de vie • Score TOI (<i>Trial Outcome Index</i>) : index ciblé et établi, dérivé du questionnaire FACT-O (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian</i>). Tolérance • Effets indésirables (EI) ; • EI graves (EIG) ; • EI d'intérêt particulier ; • EI conduisant à un arrêt du traitement ou à une modification de dose ; • Examens de laboratoire des signes vitaux ; • Électrocardiogramme (ECG).
Taille de l'échantillon	L'estimation du nombre d'événements nécessaires pour démontrer une amélioration de la PFS reposait sur les hypothèses suivantes : • Une puissance de 90% ; • Un risque α bilatéral de 0,05 ; • Une durée médiane de la PFS de 21 mois dans le bras étudié et de 13 mois dans le bras placebo, soit un gain de 8 mois pour le bras <i>olaparib</i>, correspondant à un HR de 0,62. En résumé, il était donc attendu un total de 206 événements de la PFS et une randomisation de 344 patientes (ratio 2:1) dans l'étude clinique SOLO-1, afin que les données de la PFS soient matures à environ 60 %. Néanmoins, en raison d'un taux d'événements plus faible qu'initialement estimé au protocole, la PFS devait en définitive, être analysée lorsqu'environ 198 événements de la PFS étaient survenus (environ 50 % de maturité) ou après que la dernière patiente randomisée avait eu la possibilité d'être intégrée à l'étude pendant au moins 36 mois.
Méthode d'analyse des résultats	Cut-off et périodes d'analyse La date d'extraction pour l'analyse principale du critère primaire qu'est la survie sans progression, a été conduite au 17 mai 2018, quand 198 événements

de progression étaient survenus (environ 50 % de maturité), environ 56 mois après la randomisation de la première patiente.

À cette date, toutes les données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance ont été analysées, en fonction des données disponibles à ce moment.

Populations d'analyse

- o Population ITT (intention de traiter) : population d'analyse principale pour tous les critères d'efficacité qui comprend l'ensemble des patientes randomisées dans l'étude SOLO-1 ;
- o Population de tolérance : population de patientes ayant reçu au moins une dose de traitement (*olaparib* ou placebo). (Tableau XIII)

Tableau XIII : Effectifs des populations d'analyse - Étude SOLO-1

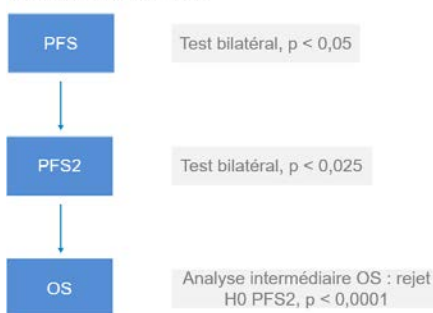
Population d'analyse	<i>Olaparib</i> comprimé	Placebo	Total de patientes
Population ITT	260	131	391
Population de tolérance	260	130	390

Efficacité – Méthode d'analyse statistique

L'ensemble des données d'efficacité suivent le principe de l'analyse en intention de traiter, basé sur l'ensemble des patientes randomisées dans l'étude SOLO-1, comparant les groupes de traitements de la randomisation, quel que soit le traitement réellement reçu.

Afin de contrôler le risque α global de 5,0 % (test bilatéral), le critère de jugement principal (PFS) et les principaux critères secondaires d'efficacité (PFS2 et OS) ont été testés selon une procédure de séquence hiérarchique planifiée. (Figure 51)

Analyse à la date du 17 mai 2018
Maturité des données : 50%



PFS : survie sans progression ; PFS2 : délai jusqu'à seconde progression ; OS : survie globale.

Figure 51 : Analyse statistique hiérarchique - Étude SOLO-1

Si le test appliqué lors d'une étape donnée aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas de valeur de démonstration et restaient purement descriptifs. Si le test est statistiquement significatif, le test continuait à l'étape suivante.

Survie sans progression (PFS)

Une analyse par un test du log-Rank stratifié (selon le critère de randomisation) a été réalisée pour le critère principal de survie sans progression.

Les intervalles de confiance et les HR ont été calculés via le modèle à risques proportionnels de Cox.

Les facteurs pronostiques de survie sans progression ont été explorés, par des analyses en sous-groupe prévues au protocole.

Survie globale (OS)

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée au moment du *cut-off* du 17 mai 2018 et selon la même méthodologie que l'analyse de la PFS. L'analyse finale de la survie globale était prévue lorsque les données seront matures à 60 %.

TDT, TFST & TSST

Les analyses secondaires du temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TDT), du temps entre la randomisation et le début du premier traitement ultérieur ou le décès (TFST) et du temps entre la randomisation et le début du deuxième traitement ultérieur ou le décès (TSST) ont été conduites afin d'évaluer si le bénéfice d'*olaparib* comprimé se maintenait au-delà de la première progression et retardait l'initiation de la ligne de chimiothérapie suivante.

Qualité de vie – Méthode d'analyse statistique

L'évolution du score-TOI de l'inclusion à 24 mois a été analysée via un modèle mixte de mesures répétées (MMMR).

Tolérance - Méthode d'analyse statistique

L'analyse de la tolérance a inclus toutes les patientes qui ont reçu au moins une dose de traitement (*olaparib* comprimé ou placebo). Les données de tolérance ont été présentées de façon descriptive.

ii. Résultats

De la même manière que pour l'étude clinique SOLO-2, il a été pris pour partie pour cette thèse, de présenter uniquement les résultats d'efficacité de Lynparza comprimé de l'étude clinique SOLO-1.

Lors de l'extraction des données pour l'analyse principale de la PFS en date du 17 mai 2018, sur les 1084 patientes incluses dans l'étude SOLO-1, 391 ont été randomisées selon un ratio 2:1 pour recevoir le traitement de maintenance : 260 ont été affectées au groupe *olaparib* et 131 au groupe placebo. Toutes les patientes ont reçu le traitement prévu au protocole, mise à part une patiente, ayant retiré son consentement.

Ainsi, lors de cette extraction des données, 390 patientes avaient reçu le traitement de l'étude (groupe *olaparib*, n = 260 ; groupe placebo, n = 130) et 13/260, soit 5,0 % des patientes du bras *olaparib* recevaient encore un traitement continu par *olaparib*, contre 1/130, soit 0,8 % des patientes du bras placebo qui étaient encore sous placebo (Figure 52) (198,199)

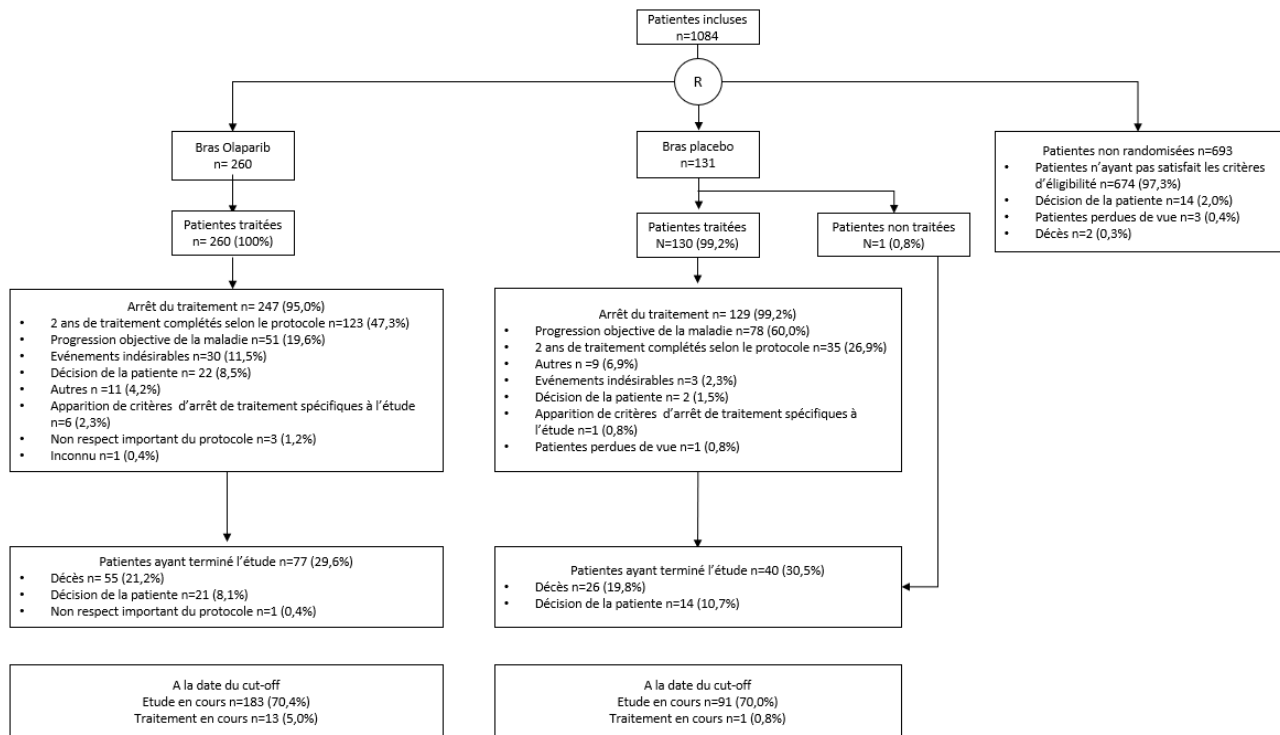


Figure 52 : Flux des patientes incluses dans l'étude SOLO-1 (198)

❖ Efficacité

L'efficacité du traitement par *olaparib* par rapport au placebo a été évaluée grâce au critère principal, la survie sans progression, ainsi qu'avec les critères secondaires d'efficacité, la PFS2, l'OS, le TDT, le TFST et le TSST. (198)

✓ Analyse principale – PFS, la survie sans progression

Lors de l'extraction des données du 17 mai 2018, le suivi médian était de 40,7 mois dans le bras *olaparib* comprimé et de 41,2 mois dans le bras placebo.

Une progression de la maladie ou un décès a été rapporté chez 198 patientes (maturité des données de 50,6 %). La proportion était toutefois supérieure dans le bras placebo (73,3 %, n = 96/131) par rapport au bras *olaparib* (39,2 %, n = 102/260). Dans le bras *olaparib*, 51,5 % (n = 134/260) des patientes n'avaient pas progressé par rapport à 24,4 % (n = 32/131) dans le bras placebo.

La durée médiane de la PFS évaluée par l'investigateur pour le bras placebo était de 13,8 mois *versus* une médiane de la PFS non atteinte pour le bras *olaparib* ; HR = 0,30 ; IC 95 % [0,23 – 0,41], p < 0,0001. Ce HR signifie que le traitement par *olaparib* comprimé a permis une amélioration de la médiane de la PFS, avec une réduction statistiquement et cliniquement significative de 70 % du risque de progression de la maladie chez les patientes traitées par *olaparib* par rapport à celles traitées par placebo. (Figure 53)

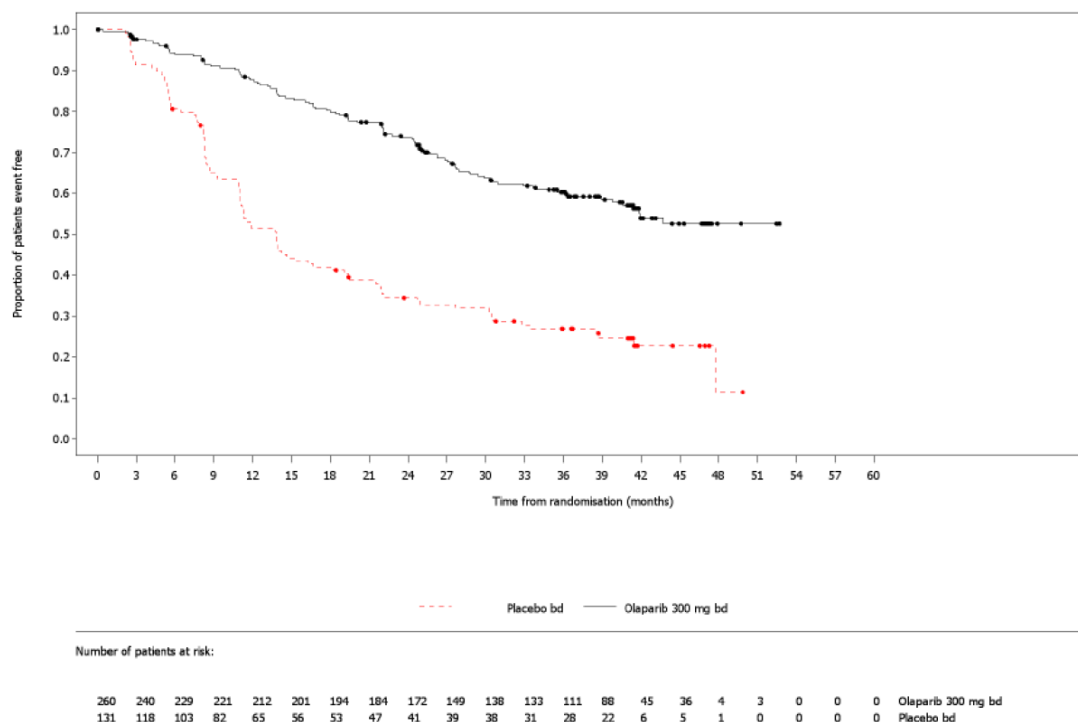


Figure 53 : Courbes de Kaplan Meier de la PFS (maturité 50 % - évaluation de l'investigateur – Étude SOLO-1 (184))

L'évaluation par l'investigateur de la PFS a été confirmée par l'analyse en aveugle par le comité de revue centralisé indépendant (BICR), avec un HR égal à 0,28 ; IC 95 % [0,20 – 0,39], $p < 0,0001$, traduisant une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 72 %.

Par ailleurs, la proportion de patients n'ayant pas connu de progression de la maladie après 3 ans, dans le groupe *olaparib* était de 60,4 % contre 26,9 % pour le groupe placebo, soit 2,2 fois plus de patientes n'ayant pas connu de progression de la maladie dans le bras *olaparib* que dans le bras placebo. (198,199)

✓ Résultats sur les critères secondaires

■ Critères d'évaluation clinique intermédiaires

À la date d'extraction des données, l'analyse de l'ensemble des critères secondaires d'évaluation clinique, à savoir le TDT, le TFST et le TSST, ont chacun démontré une réduction statistiquement et cliniquement significative, respectivement, du risque d'arrêt du traitement à l'étude ou de décès, des délais jusqu'à la première et la deuxième thérapie ultérieure ou du décès, chez les patientes traitées par *olaparib* par rapport aux patientes traitées par placebo :

- TDT : le délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement à l'étude était de 24,6 mois dans le bras *olaparib* versus 13,8 mois dans le bras placebo (HR = 0,63 ; IC 95 % [0,51-0,79], $p < 0,0001$).

- TFST : le temps médian entre la randomisation et le début du 1^{er} traitement ultérieur ou le décès était de 51,8 mois dans le bras *olaparib* versus 15,1 mois dans le bras placebo (HR = 0,30 ; IC 95 % [0,22 – 0,40], $p < 0,0001$).
- TSST : le temps médian entre la randomisation et le début du 2^{ème} traitement ultérieur ou le décès était de 40,7 mois dans le bras placebo alors qu'il n'a pas été atteint dans le bras *olaparib* (HR = 0,45 ; IC 95 % [0,32 – 0,63], $p < 0,0001$). (198,199)

■ PFS2, survie jusqu'à la seconde progression

La seconde progression de la maladie ou le décès de la patiente, déterminée par la PFS2, a été rapportée chez 26,5 % des patientes ($n = 69/260$) du bras *olaparib* versus 39,7 % des patientes ($n = 52/131$) du bras placebo.

Ainsi, la médiane de la PFS2 était de 41,9 mois dans le bras placebo alors qu'elle n'était pas encore atteinte dans le bras *olaparib* ; HR = 0,50 ; IC 95 % [0,35 – 0,72], $p < 0,0002$. Ce résultat démontre que le traitement par *olaparib* comprimé a permis une réduction statistiquement et cliniquement significative de 50 % du risque de seconde progression de la maladie ou du décès par rapport au placebo et confirme le maintien du bénéfice d'*olaparib* au-delà de la première progression. (198,199)

■ OS, survie globale

Lors de l'analyse de l'OS en date du 17 mai 2018, pour laquelle les données avaient une maturité à 21 %, la survie globale médiane n'était atteinte dans aucun des deux bras de traitement. (Figure 54) (198,199)

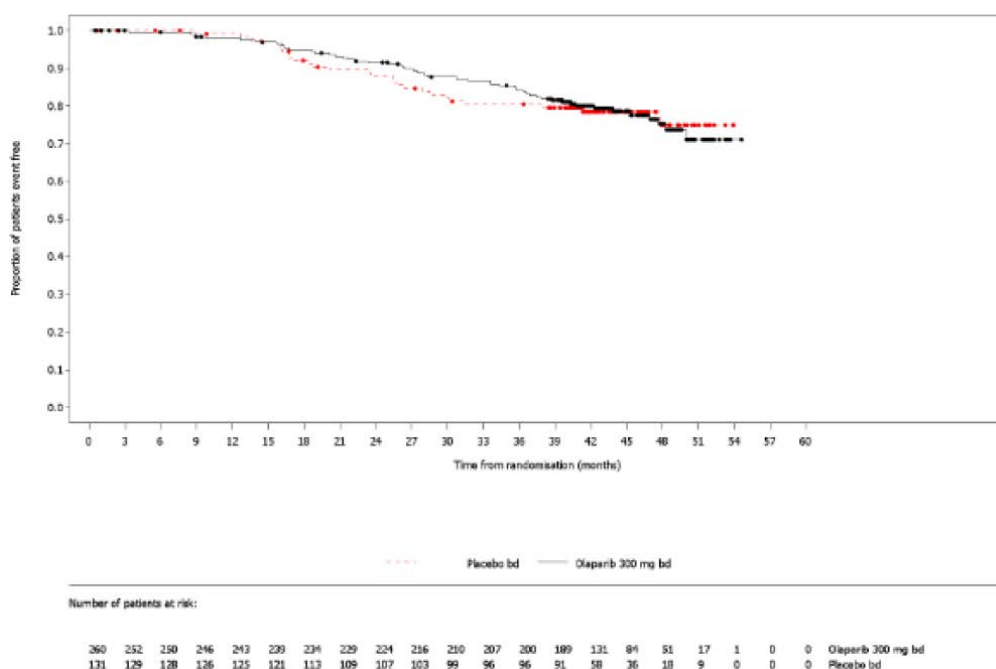


Figure 54 : Courbes de Kaplan Meier de l'OS (maturité 21 %) – Étude SOLO-1 (198)

✓ Analyse en sous-groupe de la PFS

Une analyse en sous-groupe de la PFS a été menée dans divers sous-groupes particuliers. Elle a montré une réduction du risque de progression entre 49 % et 81 % dans l'ensemble des sous-groupes en faveur du bras *olaparib*.

Les patientes ayant une réponse complète à l'inclusion avaient un HR égal à 0,35 ; IC 95 % [0,26 - 0,49], avec une PFS non atteinte pour le bras *olaparib* versus 16,6 mois pour le bras placebo. En comparaison, les patientes ayant une réponse partielle montraient un HR de 0,19 ; IC 95 % [0,11- 0,34], avec une PFS de 28,6 mois en faveur du bras *olaparib* par rapport à 5,6 mois dans le bras placebo.

Pour conclure, les résultats d'efficacité de l'**étude clinique SOLO-1** démontrent que le traitement par **Lynparza comprimé** possède un **rapport efficacité/effets indésirables important et sans précédent**, chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire platino-sensible et en réponse à une chimiothérapie à base de platine, avec mutation des gènes BRCA1/2, avec :

- Une prolongation de la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur dans le bras *olaparib* comprimé par rapport au placebo, avec une diminution de progression de 70 % en faveur d'*olaparib* (HR = 0,30 ; IC 95% [0,23 - 0,41], $p < 0,0001$). La médiane de la PFS pour le bras placebo était de 13,8 mois *versus* une médiane de la PFS non atteinte pour *olaparib* avec un suivi médian d'environ 41 mois dans les deux bras ;
- Le pourcentage de patientes sans progression à 3 ans était de 60,4 % dans le bras *olaparib* comprimé *versus* 26,9% dans le bras placebo, soit 2,2 fois plus élevé dans le bras *olaparib* que dans le bras placebo. (198,199) (Figure 55)

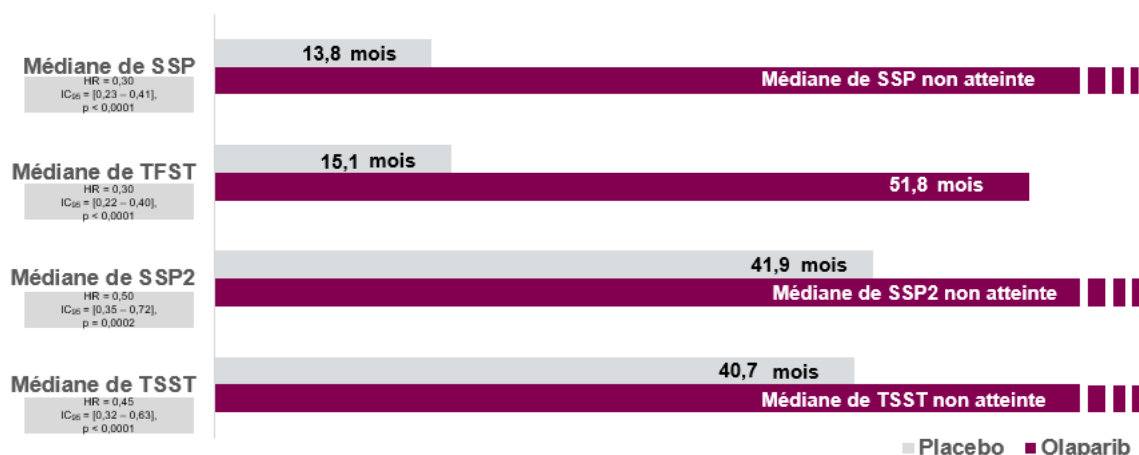


Figure 55 : Résumé de l'ensemble des critères de résultats primaire et secondaires de l'étude SOLO-1

IV. La 1^{ère} ATUc par extension d'indication – Lynparza SOLO-1

1) Opportunité d'ATUc par extension d'indication pour Lynparza

Comme vu précédemment ([partie 2.IV.2](#)) dans le cadre de la LFSS de 2019, les ATU de cohorte sont désormais autorisées depuis le 1^{er} mars 2019 aux extensions d'indication.

C'est pourquoi, au vu des résultats probants de l'étude de phase III SOLO 1 qui confirme l'intérêt clinique que représente Lynparza comprimé pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial avancé de haut grade avec une mutation des gènes BRCA 1/2, qui sont en réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine, et parce que Lynparza comprimé remplissait les critères cités ci-dessous, AstraZeneca a vu une opportunité d'ATU de cohorte par extension d'indication pour Lynparza.

En effet, Lynparza satisfaisait toutes les conditions requises à une ATUc par extension d'indication :

- Lynparza est destiné à traiter le cancer de l'ovaire, qui est une maladie grave et rare ;
- La recherche à date, n'avait pas mis en évidence d'étude recrutant en France qui permettrait de couvrir le besoin médical pour cette population de patientes ;
- Il n'y avait à date, aucune alternative thérapeutique disponible sur le marché français dans cette indication ;
- La mise en œuvre du traitement ne pouvait être différée au regard du besoin médical ;
- L'indication revendiquée pour cette ATU était déjà en cours d'évaluation dans le cadre d'une demande d'extension d'indication ; la demande ayant été déposée le 29 août 2018 auprès de l'EMA via une procédure centralisée. (200)

Il y avait donc à date, un besoin médical pouvant être considéré comme partiellement couvert puisque chez les patientes nouvellement diagnostiquées ayant une mutation des gènes BRCA et en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie par sel de platine, il n'existait pas de traitement utilisé uniquement en entretien. Seul le *bévacizumab*, recommandé chez les patientes ayant un mauvais pronostic et indépendamment du statut BRCA, peut être utilisé en entretien et uniquement s'il a été administré initialement en association à la chimiothérapie standard. (184)

2) Soumission du dossier de demande & octroi de la 1^{ère} ATUc par extension d'indication

Fort de ces arguments, AstraZeneca a soumis son dossier de demande d'ATU de cohorte par extension d'indication (cf. [partie 2.V](#)) en date du 1^{er} mars 2019, pour instruction par l'ANSM, dont l'indication demandée par AstraZeneca pour cette ATU de cohorte était la suivante :

« Lynparza est indiqué en monothérapie dans 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. »

Le dossier, notamment composé du PUT (cf. [Annexe II](#)), a d'abord été évalué par le Groupe de Travail Oncologie Hématologie (GTOH) de l'ANSM. À l'unanimité, ce GTOH a rendu un avis favorable concernant la possibilité d'une mise à disposition précoce de Lynparza. (201)

Ensuite, la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice / risque de l'ANSM a rendu à son tour un avis. À l'unanimité, les membres de cette commission ont reconnu un besoin thérapeutique quant à la mise à disposition précoce et sécurisée de Lynparza dans l'indication SOLO 1, par le biais d'une ATU de cohorte par extension d'indication. (202)

Ce n'est seulement à l'issue de ces deux avis, que le Directeur Général a rendu sa décision. (Figure 56)

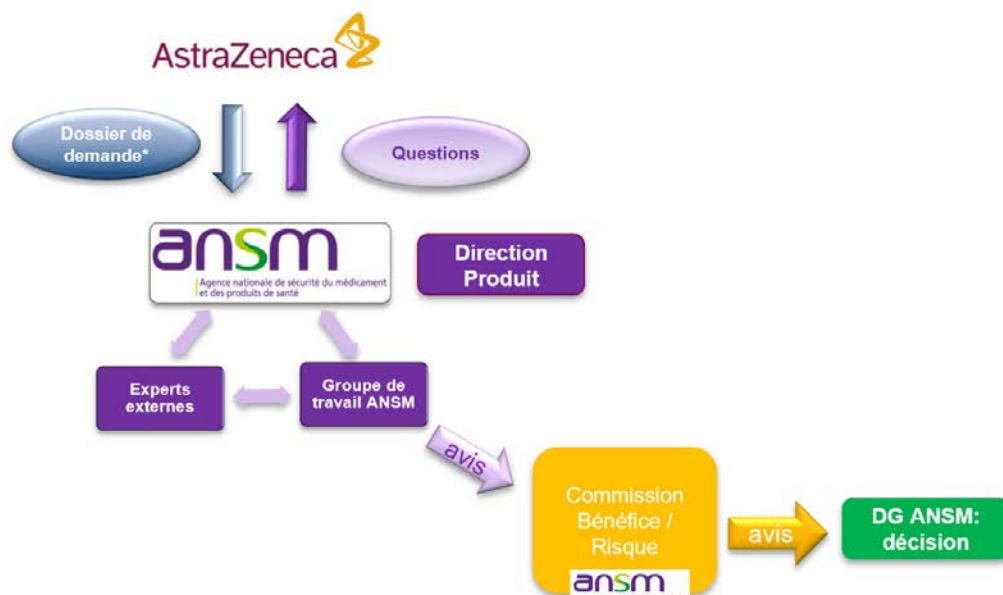


Figure 56 : Process d'évaluation de la demande d'ATU de cohorte par l'ANSM

Ainsi, l'ANSM a octroyé au laboratoire AstraZeneca, en date du 11 mars 2019, la première ATU de cohorte par extension d'indication pour Lynparza® (olaparib) 100 mg et 150 mg comprimé pelliculé, dans le cancer de l'ovaire en traitement d'entretien de première ligne, chez les patientes ayant une mutation des gènes BRCA 1/2, après une chimiothérapie à base de platine.

Dans le cadre de cette ATU de cohorte, Lynparza comprimé pelliculé ne peut être prescrit que par des spécialistes en oncologie et médecins compétents en cancérologie et dispensé qu'au sein des Pharmacies à Usage Intérieurs (PUI) autorisées à la rétrocession.

Par ailleurs, au moment de la mise en place de cette ATU de cohorte, en accord avec l'ANSM, AstraZeneca a adressé une lettre de bon usage à destination des spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie habilités à prescrire Lynparza ainsi qu'aux pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Cette lettre de bon usage informait les professionnels de santé sur les risques d'erreurs médicamenteuses entre les deux formes comprimé et gélule ; ces deux formulations n'étant pas interchangeables sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. ([Annexe III](#)) (203)

3) Données d'utilisation de Lynparza en ATUc par extension d'indication

Au total, pendant toute la période d'ATU de cohorte, s'étendant du 11 mars 2019 au 11 juin 2019, 60 patientes ont été acceptées dans l'ATUc pour 83 demandes.

Les 60 patientes étaient âgées de 60 ans en moyenne (min-max : 38 – 80 ans). Le délai médian depuis le diagnostic était de 8,4 mois.

Concernant les traitements reçus, 86,7 % avaient reçu une chirurgie dont 94 % (n = 47) ont subi une résection complète. Toutes les patientes avaient reçu une chimiothérapie à base de platine, dont la réponse à cette chimiothérapie initiale était complète dans 84,7 % des cas. (184)

En tout et pour tout, sur la période s'étendant du 11 mars 2019 au 16 janvier 2020, 107 centres ont demandé l'inclusion de 238 patientes, dont 201 demandes ont été acceptées et 28 demandes exclues. (204)

En conclusion, dans le cadre de l'ATUc par extension d'indication, il n'a pas été rapporté de fait nouveau par rapport aux conclusions des rapports périodiques d'évaluations bénéfice / risque (PBRERs, *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) internationaux sur Lynparza. Le rapport bénéfice / risque de Lynparza dans les conditions réelles d'utilisation est donc resté inchangé. (184)

4) Fin de l'ATUc par extension d'indication SOLO-1 : AMM, post-ATU & prise en charge par le droit commun

En date du **12 juin 2019**, la Commission Européenne a octroyé à AstraZeneca l'**extension d'indication** pour **Lynparza® 100 et 150 mg, comprimé pelliculé**, dans le **cancer de l'ovaire avancé**, pour l'indication de l'ATUc par extension d'indication.

Le laboratoire avait donc réglementairement, un délai de 1 à 3 mois à compter de cette notification d'extension d'indication pour passer du statut ATU à celui de post-ATU, et ainsi passer des présentations ATU aux présentations commerciales ; leur principale différence demeurant au niveau de leur code CIP puisque leur facturation et circuit de distribution suivent des circuits différents. (102)

Sur décision du directeur général de l'ANSM et en accord avec le laboratoire AstraZeneca, le programme d'ATUc s'est finalement achevée le 8 juillet 2019. (184)

Comme vu précédemment ([partie 2.IX.2.b](#)), la prise en charge par la Sécurité Sociale d'une indication au titre de son post-ATU est conditionnée par son inscription sur le « [tableau des dispositifs pérennes](#) » en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé. Lynparza comprimé, pour son indication obtenue dans le cadre de l'étude clinique SOLO-1, est prise en charge au titre du post-ATU depuis le 16 janvier 2020. (102)

Dans ce cadre du post-ATU, Lynparza était donc pris en charge à 100 % sur la base du montant de la compensation fixée de manière unilatérale par le Ministère des Solidarités et de la Santé lors de la phase ATU, jusqu'à la publication du prix et du remboursement au Journal Officiel de la République Française du médicament dans cette indication, c'est-à-dire jusqu'à sa prise en charge par le droit commun, qui a été publié au JORF, le 11 mars 2021. (205,206)

Pour conclure sur cette dernière partie de la thèse relative au cas pratique Lynparza®, il est important de noter que de l'obtention de l'extension d'indication jusqu'à la prise en charge par le droit commun de Lynparza dans l'indication issue de SOLO-1, plus d'un an et neuf mois sont passés. Plus encore, de la mise à disposition de Lynparza dans le cadre de cette ATUc par extension d'indication SOLO-1 jusqu'à sa disponibilité sur le marché remboursable, deux années se sont écoulées.

Ce dispositif d'accès précoce qu'est l'ATUc par extension d'indication, a alors permis aux patientes souffrant d'une pathologie grave telle que le cancer de l'ovaire avancé, de bénéficier du traitement approprié plus de deux ans avant son arrivée sur le marché remboursable.

DISCUSSION & CONCLUSION

Tout au long de cette thèse, il a été l'occasion d'apprécier et de comprendre les différents enjeux et mécanismes d'arrivée sur les différents marchés, et notamment sur le marché remboursable, des innovations thérapeutiques pour lesquelles il y a un besoin thérapeutique non couvert reconnu.

Pour les français, la Santé, au départ une qualité personnelle, devenue ensuite une attente sociale, pour finalement se transformer en une **responsabilité gouvernementale**, contribue considérablement à la **complexification de l'écosystème de santé français**.

En effet, ce dernier est basé sur la socialisation du financement d'une partie de la Santé des français ; un parti pris afin de tenter de garantir à tous, un égal accès aux soins. De cette volonté éthique et louable de Santé pour tous, s'accompagne un constat manifeste d'un acheteur dominant de ce marché remboursable, qu'est l'État, via la Sécurité Sociale, qui est de fait, lui-même exposé à une pression politique extrêmement forte puisqu'il existe une attente sociale.

Face à l'émergence d'innovations thérapeutiques, résultats de la convergence entre le besoin thérapeutique non couvert des maladies orphelines ou graves et les progrès scientifiques et les avancées technologiques, l'attente sociale peut alors paraître paradoxale.

De fait, la question du « prix » a ensuite fait émerger celle de « l'accès », pour lequel chaque partie prenante est confrontée à des enjeux spécifiques. Notre système de régulation doit par conséquent concilier des **problématiques qui semblent à certains égards antagonistes**. D'une part, l'accès éthique des patients aux traitements dans les meilleures conditions possibles : accès pour le plus grand nombre, de façon égalitaire sur l'ensemble du territoire, dans des délais raisonnables et en parfaite condition de sécurité. D'autre part, un système de financement qui est contraint et doit permettre d'inciter à l'innovation tout en préservant notre système de santé solidaire. (2)

Plus que le résultat de recherches et de progrès scientifiques, les innovations médicamenteuses sont donc, le résultat d'une politique d'innovation en Santé, dans une société ouverte vers un progrès partagé pour le bénéfice de tous. (207)

Cette problématique de financement de l'innovation « sous contraintes budgétaires » s'inscrit également dans un contexte de compétition internationale pour l'attractivité de la recherche et de la production, mêlant ainsi enjeux de Santé Publique et politiques industrielles.

Tous ces enjeux expliquent en partie, les **délais d'accès au marché des médicaments longs en France**, en comparaison avec ses voisins européens ; car les politiques sanitaires s'inscrivent dans un contexte national certes, mais sont aussi plus largement soumises à un environnement compétitif international.

Au vu de ce contexte français où la disponibilité d'un médicament peut prendre un temps conséquent, il paraissait essentiel que la **réglementation française évolue** afin de réduire au maximum le délai de disponibilité sur le marché d'un médicament pour le bénéfice des patients ; et c'est ainsi qu'a été créé l'ATU en 1994 en France, un dispositif ayant pour finalité de **faciliter l'accès à l'innovation**.

Dans cette lignée, l'[article 65 de la LFSS de 2019](#) ouvre la voie à de nouvelles possibilités en introduisant les **ATU de cohorte par extension d'indication**, les ATU qui jusqu'ici, étaient réservés aux médicaments ne bénéficiant pas encore d'AMM, en permettant par dérogation, une autorisation exceptionnelle aux extensions d'indication permettant alors de **répondre plus largement aux besoins médicaux**.

Le laboratoire AstraZeneca, grâce à Lynparza®, s'est vu octroyer la première ATU de cohorte par extension d'indication en date du 11 mars 2019, et ce, dès l'application des textes réglementaires avec une mise à disposition immédiate du produit pour ces patientes atteintes d'une pathologie grave en situation d'impasse thérapeutique.

Lynparza, première ATU de cohorte par extension d'indication octroyée par l'ANSM, suivi par le laboratoire Roche qui a obtenu la deuxième et la troisième ATU de cohorte par extension d'indication, respectivement, en date du 5 mai 2019 pour Tecentriq® et en date du 8 août 2019 pour Kadcyla®, est la première d'une longue liste.

Au regard du nombre et de la rapidité d'évaluation des dossiers d'ATUc dites d'extension d'indication, cette volonté politique de faciliter l'accès à l'innovation s'en retrouve confirmée. À titre d'exemple, depuis l'entrée en vigueur de cet article 65 au 1^{er} mars 2019, sur les 20 ATUc octroyées par l'ANSM en 2019, 5 ont été des ATUc par extension d'indication, soit 1/4 des ATUc. (107)

La demande de ces autorisations exceptionnelles n'a depuis, cessé d'augmenter. Une étude publiée sur le site de l'*European Journal of Cancer* montre que, sur 67 nouveaux anticancéreux autorisés en Europe entre 2007 et 2019, 53,7 % donc la majorité, était disponible sur le marché français bien avant leur homologation européenne, et parfois même, avant l'homologation américaine, grâce au système d'ATU. Ces traitements étaient disponibles en moyenne 420 jours avant leur AMM européenne ou 203 jours avant leur homologation américaine.

Au niveau de la sphère internationale, des mécanismes d'accès précoce existent également, et notamment aux États-Unis, où 35 produits d'oncologie ont bénéficié de l'accès précoce entre 1992 et 2010 dans 47 nouvelles indications. Néanmoins, un point de différence majeur de cet accès précoce américain est le manque de prise en charge, les traitements n'étant pas toujours couverts par les assurances.

En matière d'accès précoce, **la France a donc ouvert la voie grâce à son dispositif d'ATU** dès 1994, qui permet non seulement aux patients de bénéficier d'innovations thérapeutiques avant leur AMM, mais garantit également et surtout, une **couverture complète de leur coût**, tout en **améliorant l'accès aux soins** avec un cadre et une sécurité optimale prévus dans le cadre de cette autorisation exceptionnelle. (208)

Elle est aujourd'hui suivie par d'autres pays avec une grande diversité de dispositifs. En Allemagne par exemple, depuis 2010, il existe un programme d'accès précoce pour les médicaments remplissant des conditions similaires à celles de l'ATU française. La durée du programme est limitée à 12 mois et les spécialités pharmaceutiques sont mises à disposition à titre gracieux par les laboratoires, on parle alors de mise à disposition « compassionnelle ». (2)

En France, preuve qu'il y a une réelle volonté de s'adapter aux besoins de la société et de faciliter l'accès à l'innovation, la LFSS 2021 modifie elle aussi, la réglementation.

L'[article 78 de la LFSS 2021](#) refond entièrement les mécanismes de prise en charge dérogatoire des médicaments qui existent aujourd'hui. Il substitue ainsi aux dispositifs existants d'ATU et de RTU, deux mécanismes d'accès distincts, assortis de règles spécifiques de prise en charge :

- **L'accès précoce** : ce mécanisme vise les médicaments innovants ayant vocation à accéder au droit commun, c'est-à-dire, à obtenir une AMM et à être pris en charge par la Sécurité Sociale. Le prix est en principe librement fixé par le laboratoire, avec un double système de remises : annuelles et au moment de la sortie du dispositif, ce qui est appelé le « débouclage ». (Figure 57)

	Autorisation d'accès précoce (AAP)	
Médicaments visés	Médicaments innovants pour des maladies graves, rares ou invalidantes, ayant vocation à accéder au marché français dans le cadre du droit commun.	
Conditions évaluées par la HAS	(1) Il n'existe pas de traitement approprié ; (2) La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ; (3) L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ; (4) Médicament présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.	
Autorisation de mise sur le marché (AMM)	Pas d'AMM <i>"Prescription hors AMM au titre d'une AAP"</i>	AMM mais pas d'inscription sur une liste de remboursement <i>"Prescription au titre d'une AAP"</i>
Obligations complémentaires de l'entreprise	L'entreprise a déposé ou s'engage à déposer une demande d'AMM (délai déterminé par la HAS sans excéder une limite fixée par décret)	L'entreprise a déposé ou s'engage à déposer une demande d'inscription sur une liste de remboursement dans le mois suivant son AMM
Initiative de la demande	Le laboratoire	
Décision	HAS sur avis conforme de l'ANSM	HAS
Durée de l'autorisation	Durée maximale fixée par décret, éventuellement renouvelable	
Conditions de maintien de l'autorisation	Respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) élaboré en lien avec l'ANSM, et du recueil des données défini par la HAS	Respect d'un PUT et du recueil des données défini par la HAS
Retrait / Suspension de l'autorisation	Retrait ou suspension par la HAS possible si : (1) une ou plusieurs conditions d'autorisation ne sont plus remplies, (2) l'entreprise ne respecte pas ses engagements (demande d'AMM ou inscription sur une liste de remboursement), (3) sur demande de l'ANSM : pour des motifs de santé publique, en cas de méconnaissance du PUT en ce qui concerne les règles d'utilisation thérapeutique, en cas de détérioration de la présomption d'efficacité ou de sécurité du médicament, après avis défavorable émis par l'Agence européenne des médicaments ou refus d'AMM dans l'indication considérée. Suspension possible par l'ANSM, en cas d'urgence, pour les mêmes motifs, dans des conditions fixées par décret	

Figure 57 : Nouveau mécanisme d'accès précoce - article 78 de la LFSS 2021

- L'accès compassionnel** : ce mécanisme concerne des médicaments non nécessairement innovants, n'ayant pas vocation à accéder à une prise en charge par le droit commun, mais qui répondent pour autant de façon satisfaisante, à un besoin thérapeutique. Le principe de fixation du prix est également celui d'un prix librement fixé par le laboratoire, sauf si le médicament fait l'objet d'une prise en charge dans une autre indication ou qu'une base forfaitaire de remboursement est définie par arrêté. Le dispositif prévoit également un mécanisme de remises. (Figure 58)

	Accès compassionnel			
	Autorisation d'accès compassionnel (AAC)		Cadre de prescription compassionnelle	
Conditions évaluées par la HAS	(1) Pas de recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales ; (2) Pas de traitement approprié faisant l'objet d'une AMM (3) Efficacité et sécurité présumées au regard des données cliniques disponibles et des travaux et données collectées par les professionnels de santé dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat (maladie rare).	Exception possible au (1), si (a) la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et (b) le patient ne peut pas participer à cette recherche (<i>accès "ultra précoce"</i>)	Mêmes conditions que pour l'autorisation d'accès compassionnel	Exception possible au (2) lorsque (a) il ne s'agit pas d'un médicament de même principe actif, de même dosage et de même forme thérapeutique et (b) le médicament considéré répond au moins aussi bien que la spécialité qui fait l'objet d'une AMM aux besoins du patient.
Obligations complémentaires		L'entreprise s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans un délai défini par décret à compter de la 1ère autorisation dans cette indication.		
AMM	Pas d'AMM ou médicament en arrêt de commercialisation qui a une AMM qui ne porte pas sur l'indication désignée		AMM possible mais pour d'autres indications	
Initiative de la demande	Prescripteur, pour un patient nommément désigné en vue du traitement d'une maladie grave, rare et invalidante		ANSM ou ministres, pour la sécurisation d'une prescription non conforme à l'AMM	
Décision	ANSM après information de l'exploitant ou du titulaire des droits d'exploitation du médicament			
Durée de l'autorisation	Durée maximum d'un an		3 ans renouvelables	
Conditions de maintien de l'autorisation	PUT et de suivi des patients		PUT et de suivi des patients sauf s'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication concernée ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une AMM	
Retrait de l'autorisation	Retrait ou suspension par l'ANSM si les conditions ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique			

Figure 58 : Nouveau mécanisme d'accès compassionnel - article 78 de la LFSS 2021

Un intérêt majeur de cette mesure est l'introduction de la **HAS en tant que décisionnaire** ; l'ANSM ne sera par conséquent, plus seul décisionnaire des nouveaux accès précoces. La HAS entrera donc en jeu de manière plus précoce dans l'évaluation d'une innovation, ce qui pourrait en faciliter ensuite l'évaluation et la détermination efficiente de l'intérêt de cette solution thérapeutique, en termes de prise en charge dans le cadre de la demande d'AMM, et pourrait *in fine*, aboutir à un **gain de temps** pour une **fluidification de l'accès au marché des traitements innovants**.

D'après l'article 78, ce nouveau dispositif entrera en vigueur, au plus tard, le 1^{er} juillet 2021. Si l'article prévoit plusieurs dispositions transitoires, l'articulation entre le régime actuel et le nouveau régime d'accès précoce ou compassionnel doit encore être précisée car seules quelques situations sont explicitement prévues.

Issus d'une concertation approfondie entre les industriels et les pouvoirs publics, ces nouveaux dispositifs visent à améliorer la lisibilité et la prévisibilité des mécanismes dérogatoires, au bénéfice des patients. (209)

Plus largement, cet article 78 de la LFSS 2021, tout comme l'article 65 de la LFSS 2019 dont il a été question tout au long de cette thèse, sont des **évolutions de la réglementation** qui permettent une **pérennisation de ces dispositifs d'accès précoce** afin qu'ils ne deviennent pas obsolètes au fur et à mesure du temps, leur conférant **davantage de lisibilité** et ayant comme **finalité une meilleure attractivité du marché français** pour la recherche et le développement d'innovations en France.

L'accès précoce des thérapies innovantes est de fait, un enjeu social, politique et économique majeur en évolution constante pour la place de la France à l'international.

Le défi majeur qui reste alors à relever, sera de penser les innovations thérapeutiques de demain dans leur globalité. Trop souvent, l'investissement autour de l'innovation est perçu uniquement par les pouvoirs publics comme un coût, du fait d'une vision de court terme des dépenses de santé. Il s'agit, au contraire, d'un investissement sur le long terme triplement bénéfique pour la société : pour les patients, la filière industrielle et pour le système de santé français. (126,210)

ANNEXES

Annexe I

1) Les traitements

Les moyens thérapeutiques explicités dans cette partie, sont ceux généralement utilisés dans la prise en charge du cancer de l'ovaire.

a) La chirurgie

i. Généralités sur la chirurgie

La **chirurgie** est le **traitement de référence du cancer de l'ovaire**.

Elle vise à supprimer la totalité de la tumeur ainsi que ses éventuelles extensions aux organes voisins. La finalité de l'intervention étant la **résection complète de toute lésion cancéreuse visible**.

Elle est systématiquement proposée pour les tumeurs de stades I, II ou III, à moins que l'état général de la patiente ne le permette pas. En dehors des tumeurs de stade I, des traitements complémentaires doivent être associés à la chirurgie. Enfin, pour les tumeurs de stade IV, l'intérêt de la chirurgie est discuté selon la taille et la localisation de la tumeur et des métastases. (211)

Une chirurgie est dite complète, quand la totalité de la tumeur a été enlevée. Elle doit néanmoins être « optimale », ce qui signifie qu'il ne doit pas y avoir de lésions supérieures à un centimètre de diamètre. (143)

ii. Effets secondaires

La chirurgie, comme tout traitement, peut entraîner des effets indésirables survenant dès la fin de l'intervention ou dans les semaines qui suivent :

- Asthénie, liée à l'intervention et à l'anesthésie ;
- Un hématome ou une infection au niveau de la plaie ;
- Un risque hémorragique qui peut nécessiter une transfusion ;
- Chez les femmes en âge de procréer, si l'intervention a été complète, elle rend impossible toute grossesse future et entraîne une ménopause artificielle qui s'accompagne de troubles climatiques propres à celle-ci ;

- Une dyspareunie⁴³, liées à une mauvaise lubrification du vagin, conséquence de l'ablation des ovaires et de la baisse d'hormones qui en découle ;
- Un lymphœdème dû à la destruction des ganglions lymphatiques proches des ovaires, se manifestant par un gonflement de la jambe. À noter que cet effet indésirable peut survenir plusieurs mois après l'intervention ;
- Un lymphocèle⁴⁴ à l'endroit où les ganglions ont été lésés ;
- Des troubles intestinaux ou urinaires ;
- Un défaut de cicatrisation est possible au niveau des organes digestifs lors de chirurgies lourdes. Cette complication peut se manifester notamment par une fièvre ou des douleurs abdominales, pouvant parfois nécessiter une nouvelle intervention chirurgicale. (143)

b) Traitement systémique : la chimiothérapie

i. Généralités sur la chimiothérapie

La chimiothérapie est un **traitement systémique**, induisant la **destruction non sélective des cellules tumorales par l'inhibition de la croissance tumorale** à différents niveaux du cycle cellulaire. (213)

En effet, le cancer de l'ovaire, comme toute maladie cancéreuse, se caractérise principalement par la prolifération incontrôlée ainsi que par l'échappement à la mort programmée des cellules malignes, appelée apoptose.

La chimiothérapie anticancéreuse fait par conséquent appel à des médicaments qui interfèrent avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la **mort cellulaire**, par des **médicaments cytotoxiques**, ou à l'**arrêt de la prolifération cellulaire**, par des **médicaments cytostatiques**.

De plus, la chimiothérapie par son action systémique, présente également l'avantage de prévenir l'envahissement métastatique en plus du traitement loco-régional. (214)

Ainsi, dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, la chimiothérapie n'est envisagée que lorsque le risque de progression de la maladie est élevé et que la tumeur n'est plus exclusivement localisée au niveau ovarien, généralement à partir du stade IC. Elle peut malgré tout être discutée en amont, aux stades très précoces IA et IB, si les cellules cancéreuses semblent agressives. (143)

Suivant l'objectif, la chimiothérapie est dite :

⁴³ La dyspareunie se caractérise par une douleur génitale chez la femme lors de rapports sexuels. (212)

⁴⁴ Un lymphocèle est une accumulation de lymphes dans une cavité formée suite à une intervention chirurgicale. (143)

- **Chimiothérapie adjuvante** : elle permet de réduire les risques de récurrences du cancer lorsqu'il y a eu une résection de la tumeur, qu'elle soit partielle ou totale ; (143,211)
- **Chimiothérapie néoadjuvante** : elle permet de réduire la taille de la tumeur et de ses extensions avant l'opération chirurgicale.
 - o S'il s'avère que la tumeur soit chimio-résistante, une autre molécule est testée et on parlera alors d'une chimiothérapie de deuxième ligne ; (143)
- **Chimiothérapie palliative** : elle permet de ralentir le développement des cellules cancéreuses si aucune opération n'est possible. (143,215)

La chimiothérapie peut être composée d'un seul médicament, auquel cas il s'agira d'une monothérapie. Autrement et dans la majorité des cas, la polychimiothérapie, caractérisée par une association de plusieurs molécules est de mise. Un protocole de chimiothérapie est établi, permettant de planifier les cycles successifs de traitement, dont le schéma intègre les journées de cure, suivies d'une période de repos pour chacun des cycles.

Dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, la **chimiothérapie associe traditionnellement deux types de médicaments** : un médicament cytotoxique, un **sel de platine** tel que le *carboplatine*, et un médicament cytostatique, un **taxane** tel que le *paclitaxel* par exemple. (143)

ii. Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP)

Nouvelle option de traitement dans le cancer de l'ovaire, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) combine la chimiothérapie à la chirurgie.

Son principe repose sur l'effet cytotoxique de la chaleur combiné à l'efficacité accrue de certaines molécules anticancéreuses lorsqu'elles sont chauffées. L'hyperthermie améliorerait la pénétration des molécules dans les nodules de carcinose péritonéale⁴⁵.

En pratique, la CHIP s'effectue à la suite d'une chirurgie d'exérèse, se réalisant habituellement à ventre ouvert. Les médicaments de chimiothérapie préalablement dilués dans un liquide et chauffés à 42°C pendant une heure, sont introduits dans la cavité péritonéale où ils circulent, selon les protocoles, à des températures comprises entre 40,5 et 43°C pendant 30 à 90 minutes, avant d'être aspirés par une pompe.

⁴⁵ La carcinose péritonéale est définie par une diffusion métastatique de la maladie au péritoine. (216)

Dans le cancer ovarien, selon le thésaurus national de 2019, une CHIP peut être proposée dans les carcinomes de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10 mm, réalisée après 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse, chez des patientes ayant une maladie initialement non résecable. La molécule préconisée est la *cisplatine*, associée à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV⁴⁶. Ce traitement par CHIP est donc proposé par le thésaurus en seconde intention, il a comme alternative la chimiothérapie intraveineuse. (216)

Les effets secondaires de la CHIP combinent ceux de la chirurgie et de la chimiothérapie. (217)

iii. Effets secondaires

Les effets secondaires des chimiothérapies sont directement liés à leur mécanisme d'action qui, pour partie, agit de manière non sélective sur le processus de division cellulaire de l'ensemble des cellules du corps.

Or, si les cellules tumorales se caractérisent par un rythme de division particulièrement actif, des cellules saines à renouvellement rapide sont elles aussi touchées, comme les cellules de la moelle hématopoïétique, des muqueuses ou du système pileux. (143,213)

Certains effets secondaires peuvent cependant être limités voire évités, grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques. Pour autant, si certains effets indésirables deviennent trop importants ou insupportables, il est important d'en parler à un professionnel de santé pour que le traitement soit adapté ou modifié. (143)

Et parce que chaque patient est différent et que chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité spécifique, les effets secondaires sont directement liés :

- Au type de médicament administré ;
- À leurs doses et à leur association ;
- À la réaction individuelle de chaque patient ;
- À l'état général de santé de celui-ci. (218)

Toujours est-il, les principaux effets secondaires des chimiothérapies utilisées pour traiter le cancer de l'ovaire sont ceux cités ci-dessous :

- Les nausées, vomissements et diarrhées ;

⁴⁶ Le thiosulfate de sodium n'est disponible que sur ATU nominative. (216)

- Des troubles hématologiques comme une leucopénie⁴⁷ (en particulier une neutropénie⁴⁸ ou une lymphopénie⁴⁹), une anémie⁵⁰ ou encore une thrombopénie⁵¹ ;
 - La diminution du nombre de plaquettes, responsables de la coagulation sanguine, engendre une augmentation du risque d'hématomes et de saignements ;
- Une inflammation des muqueuses telle qu'une mucite⁵² ou une stomatite⁵³ ;
- Une alopecie, aussi due à l'utilisation du *paclitaxel*. Elle est souvent progressive et temporaire ;
- Une asthénie ;
- Des troubles paresthésiques qui se manifestent par des sensations d'engourdissement, de fourmillements ou de picotement. Ce syndrome est provoqué par certains médicaments de chimiothérapie qui ont un effet toxique sur les nerfs, notamment le *paclitaxel* ;
- Des troubles cutanés, des réactions allergiques et d'autres effets secondaires sont possibles tels que les troubles cardiaques, hépatiques ou encore de la fonction rénale. (143)

c) Les thérapies ciblées

Les **thérapies ciblées**, *a contrario* des médicaments de chimiothérapies classiques, sont des traitements médicamenteux qui **ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses**, bien qu'elles aient toutes deux le même objectif : **bloquer la croissance ou la propagation tumorale**. (219)

Les thérapies ciblées interviennent sur les anomalies moléculaires ou sur les mécanismes à l'origine du développement des cellules cancéreuses, en s'attaquant à une cible précise qui peut être un récepteur, un gène ou encore une protéine. Par ce procédé, elles épargnent au maximum les cellules saines environnantes et provoquent généralement moins d'effets secondaires.

De ce fait, les thérapies ciblées s'inscrivent aujourd'hui dans la médecine personnalisée qui vise à proposer à chaque patient un traitement individualisé et adapté au profil génétique de sa propre tumeur. (220)

⁴⁷ Une leucopénie est caractérisée par une diminution du nombre de globules blancs circulants. (143)

⁴⁸ Une neutropénie est une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants. (143)

⁴⁹ Une lymphopénie est une diminution du nombre de lymphocytes circulants. (143)

⁵⁰ Une anémie est une diminution du nombre de globules rouges circulants. (143)

⁵¹ Une thrombopénie est une diminution du nombre de plaquettes circulantes. (143)

⁵² Une mucite est une inflammation d'une muqueuse. (143)

⁵³ Une stomatite est une mucite de la bouche. (143)

i. Traitements anti-angiogéniques

❖ Généralités sur les traitements anti-angiogéniques

L'utilisation de traitements anti-angiogéniques est destinée à **lutter contre la croissance tumorale** en **inhibant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins**.

De fait, pour proliférer, les cellules cancéreuses ont besoin de substances nutritives et d'oxygène. Il est donc dans l'intérêt de la tumeur, de déclencher la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce phénomène appelé « angiogenèse », est en outre, un processus physiologique normal. (221)

En ce sens, le cancer émet des facteurs de croissance qui diffusent jusqu'au vaisseau sanguin le plus proche, dont le principal médiateur de l'angiogenèse est le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). (221,222) Ces facteurs de croissance se fixent alors sur les cellules de la paroi vasculaire et induisent une prolifération cellulaire jusqu'à former de nouveaux vaisseaux sanguins pour irriguer la tumeur et ainsi, infiltrer les tissus adjacents. (221)

Dans la prise en charge des cancers, et plus particulièrement du cancer de l'ovaire pour lequel il y a une surexpression des récepteurs au VEGF au niveau des cellules tumorales ovariennes, la **molécule phare des anti-angiogéniques** est le **bévacizumab**, un **anticorps monoclonal anti-VEGF**.

Un autre avantage de cette molécule, est la prévention d'ascites⁵⁴ qui peuvent être infiltrées de cellules cancéreuses. Le **bévacizumab**, est donc le traitement de choix pour le cancer de l'ovaire, retardant par une double action, la propagation de la tumeur. (222)

❖ Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec les traitements anti-angiogéniques sont :

- La perforation gastro-intestinale ;
- Des problèmes de cicatrisation ;
- Des saignements ;
- Une hypertension ;
- Des réactions cutanées. (221)

⁵⁴ L'ascite est définie comme la présence d'un liquide non sanglant dans la cavité abdominale. (223) Dans le cancer de l'ovaire, la présence d'ascite infiltrée de cellules cancéreuses signe un pronostic sombre. (224)

ii. Immunothérapie spécifique

❖ Généralités sur l'immunothérapie spécifique

L'**immunothérapie** ouvre le champ à de nouvelles possibilités de traitements. Appartenant elle aussi à la catégorie des thérapies ciblées, elle n'a pas une action directe sur la tumeur, mais **agit principalement sur le système immunitaire du patient, pour le rendre apte à lutter contre les cellules cancéreuses.** (225)

Le système immunitaire a pour objectif de repérer et détruire tout corps étranger ou toute cellule qu'il juge anormale, telles que les cellules cancéreuses. Pour différencier une cellule du « soi » d'une cellule cancéreuse, le système immunitaire peut compter sur des protéines présentes à la surface des cellules, appelées « points de contrôle immunitaires ». Si le système immunitaire reconnaît ces protéines, les défenses immunitaires sont inactivées et la cellule peut continuer à évoluer dans l'organisme.

L'objectif de ces points de contrôle est double :

- Stopper la réponse du système immunitaire une fois sa mission accomplie pour éviter que le système ne s'emballe ;
- Éviter que le système immunitaire ne se retourne contre lui-même et s'attaque à des cellules saines.

Toutefois, les cellules cancéreuses parviennent parfois à déjouer le système immunitaire en activant ces points de contrôle immunitaires pour ne pas être identifiées et détruites. Le système immunitaire reste donc inactif face à ces cellules malsaines qui ont ensuite la possibilité de se développer. (226)

Les différentes approches de l'immunothérapie spécifique consistent alors à :

- Stimuler la réponse immunitaire globale ;
- Bloquer des signaux tumoraux spécifiques ;
- Armer le système immunitaire contre la tumeur. (227)

Actuellement, les **thérapies les plus prometteuses de l'immunothérapie** sont les **inhibiteurs de contrôle**, tels que les **anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1**.

En effet, le PD-1, pour *Programmed cell Death protein 1* en anglais, est à la fois une protéine présente à la surface des cellules immunitaires, les lymphocytes T, et une composante du point de contrôle immunitaire PD-1 / PD-L1. Seulement, le lymphocyte T, qui initialement a un rôle dans la détection et la destruction des cellules cancéreuses, peut également interagir via PD-1 avec une cellule tumorale présentant PD-L1 à sa surface. Cette interaction inactive le lymphocyte T et par conséquent, inactive un des mécanismes de défense du système immunitaire contre les cellules tumorales.

Cette liaison PD-1 / PD-L1 jouant un rôle central dans l'efficacité du système immunitaire, constitue de fait, une cible thérapeutique intéressante pour l'immunothérapie, et plus largement, pour l'immuno-oncologie. (225,226)

L'immunothérapie, malgré une efficacité validée dans d'autres cancers comme le cancer du poumon, le cancer de la vessie ou le lymphome de Hodgkin, n'a pas encore fait ses preuves dans le cancer de l'ovaire. (228) Elle est toutefois, porteuse d'espoir. Son efficacité dans le cancer de l'ovaire est en cours d'évaluation par de multiples essais cliniques nationaux et internationaux. Notamment depuis mai 2019, où l'essai clinique ICONIC promu par les hospices civils de Lyon a mis en place pour les patientes, une combinaison unique des traitements : la CHIP et l'immunothérapie intrapéritonéale via un anticorps anti-PD-1, le *nivolumab*. (229,230)

❖ Effets secondaires

Comme tout traitement actif, l'immunothérapie peut entraîner l'apparition d'effets indésirables qui ne sont néanmoins pas systématiques, et dont l'intensité est inter-individuelle.

Ces effets secondaires sont liés au mécanisme d'action de ces immunothérapies et donc, à l'activité du système immunitaire, élevée ou excessive, qui provoque une inflammation de divers organes du corps et peut entraîner des réactions auto-immunes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- Des diarrhées ;
- Des rashes, des démangeaisons ;
- De la fatigue ;
- Des nausées et une diminution de l'appétit.

D'autres effets fréquemment rapportés sont :

- Une inflammation des nerfs qui provoque engourdissements, faiblesses ou picotements au niveau des bras et des jambes ;

- Des toux et des dyspnées ;
- Une pneumopathie inflammatoire (inflammation des poumons) ;
- Une colite (inflammation des intestins) ;
- Des maux de tête, des vertiges ;
- Des douleurs dans les muscles, les os et les articulations. (231)

iii. Inhibiteurs de PARP

Pour plus d'informations concernant les inhibiteurs de PARP, se référer à la [partie 3.III](#).

Annexe II

PUT SOLO-1 – Lynparza® comprimé

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

LYNPARZA® 100 mg, comprimé pelliculé
LYNPARZA® 150 mg, comprimé pelliculé
(Olaparib)

Mars 2019
Version 1

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 36 17 Fax : 33 (0)1 55 87 34 52 mail : atuoncoh@ansm.sante.fr	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation Cohorte ASTRAZENECA Tour Carpe Diem 31 Place des Corolles 92400 COURBEVOIE Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-Mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com
---	---

1	INTRODUCTION	4
1.1	Le médicament	4
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1	Généralités	4
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	5
1.3	Information des patientes	5
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTES	6
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1	Formalités avant tout traitement	6
2.1.2	Suivi médical des patients	7
2.1.3	Arrêt de traitement	8
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	8
2.3	Rôle du laboratoire ASTRAZENECA	9
	Le laboratoire ASTRAZENECA :	9
3	PHARMACOVIGILANCE	9
3.1	Qui déclare ?	9
3.2	Que déclarer ?	10
3.3	Quand déclarer ?	10
3.4	Comment déclarer ?	10
3.5	A qui déclarer ?	10
3.6	Rôle du laboratoire ASTRAZENECA	10
3.6.1	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	10
3.7	Rôle de l'ANSM	10
3.8	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	11
	<i>Annexe A : Note d'information destinée aux patientes</i>	13
	<i>ANNEXES B : Fiches de suivi médical</i>	29

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 11/03/2019, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] au laboratoire ASTRAZENECA pour LYNPARZA® 100 mg, comprimés pelliculés et LYNPARZA® 150 mg, comprimés pelliculés (*olaparib*) dans l'indication :

Lynparza est indiqué 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.

LYNPARZA (*olaparib*) est un inhibiteur hautement sélectif des enzymes PARP (poly-ADP-ribose polymérase). L'inhibition de PARP conduit à des cassures doubles-brins (CDB) irréparables, à l'utilisation de la voie de réparation de l'ADN sujette à erreurs, à une instabilité génomique résultante et finalement à la mort cellulaire. En outre, le piégeage de PARP au niveau de lésions génétiques résultant de la suppression de l'auto- poly(ADP-ribosyl)ation (PARylation) peut contribuer à la cytotoxicité.

Dans l'étude pivot en double aveugle randomisée de phase III SOLO 1 (NCT01844986) évaluant l'*olaparib* en traitement d'entretien, il a été démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du critère principal d'efficacité, la survie sans progression (SSP), par rapport au placebo chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA 1/2 et qui sont en réponse (complète ou partielle) après une chimiothérapie de première ligne à base de platine. L'*olaparib* a significativement réduit le risque de rechute ou de décès de 70% avec un HR=0,30 (95% CI [0.23, 0.41] ; p<0,0001) versus placebo.

Bien que la SSP médiane de l'*olaparib* n'ait pas été atteinte, la différence estimée de la SSP médiane entre les bras de traitement est d'environ 3 ans. Une telle amélioration de la SSP est sans précédent chez les patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire avancé avec mutation des gènes BRCA 1/2 qui sont en réponse partielle ou complète à une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

LYNPARZA 50 mg gélules dispose d'une Autorisation de Mise sur le marché (AMM) depuis le 16 décembre 2014 dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

Par contre, il ne dispose pas à ce jour d'une approbation en traitement d'entretien chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec une mutation germinale ou somatique suspectée ou délétère du gène BRCA (gBRCAm or sBRCAm) dont la réponse est complète ou partielle à une chimiothérapie de première ligne à base de platine (indication SOLO 1) ni en France ni en Europe, mais dispose d'une autorisation aux États-Unis depuis le 19 décembre 2018 pour la formulation comprimés pelliculés.

Sur la base des résultats de l'étude SOLO 1, une demande d'extension d'indication a été déposée le 29 Août 2018 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) via une procédure centralisée et est en cours d'évaluation.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament avant son AMM ou une extension de l'AMM dans une indication précise lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,

- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'extension d'indication. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas encore d'une approbation dans 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 (indication SOLO1) en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire ASTRAZENECA. Le protocole permet :

1. Le suivi et la surveillance des patientes traitées : tous les patientes recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire ASTRAZENECA et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire ASTRAZENECA a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patientes traitées ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patientes sur le médicament et sur l'ATU.

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patientes traitées,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patientes

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patiente, son représentant légal ou la personne de confiance qu'elle a désignée, doit être informée par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée aux patientes (Annexe A) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension.

La patiente (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patientes spécifique à l'ATU.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTES

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

Lynparza est indiqué 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.

Posologie : La dose recommandée de Lynparza est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) par prise, deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de nécessité de réduction de dose.

Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur traitement à base de platine.

Durée du traitement

Traitement d'entretien pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué :

Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire avancé, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade avec mutation des gènes BRCA1/2 peuvent poursuivre le traitement pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie. Les patientes ayant une réponse complète (aucun signe radiologique de la maladie) à 2 ans doivent interrompre le traitement. Les patientes présentant des signes de maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans.

Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une première rechute (voir rubrique 5.1).

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP. Le RCP du produit et le PUT sont disponibles sur le site internet de l'ANSM, rubrique ATU de cohorte.

Dans le cadre de cette ATU, LYNPARZA 100 ou 150 mg comprimés pelliculés est soumis à prescription hospitalière. Cette prescription est réservée aux médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :
- o prendre connaissance du PUT,
 - o vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
 - o vérifier l'absence de contre-indication,
 - o compléter la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe B1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie au laboratoire ASTRAZENECA.

- o Cellule ATU Lynparza
- o Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00
- o Fax : +33 (0)1.47.58.04.55
- o E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, le laboratoire ASTRAZENECA envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

➤ Un document relatif au risque d'erreur médicamenteuse liée à la coexistence de 2 formes pharmaceutiques (gélules et comprimés) sur le marché français sera systématiquement adressé avec l'avis favorable afin de rappeler au prescripteur que Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) **ne doit pas être substitué** par Lynparza gélules (50 mg) en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation (voir RCP). Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit :

Visites et examens	Visite de demande d'accès au traitement	Visite de suivi Mensuelle	Visite d'arrêt de traitement
Examen clinique	X	X	X
Poids	X	X	X
Tension artérielle	X		
Indice de performance ECOG	X	X	X
Fréquence cardiaque	X	X	
Test de grossesse (si applicable)	X		
Confirmation du statut de mutation du gène BRCA (germinal ou somatique)	X		
Numération formule sanguine	X	X	
Bilan rénal (Clairance de la créatinine)	X	X	
Bilan hépatique	X		
Traitements concomitants	X	X	
CA125	X	X (tous les 3 mois)	X Jusqu'à 1 mois après arrêt du traitement
Evaluation tumorale	X	X (tous les 3 mois)	X Jusqu'à 1 mois après arrêt du traitement

2.1.1.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu du laboratoire ASTRAZENECA l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- remet à la patiente et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'elle a désigné la note d'information destinée au patient (cf. Annexe A),
- explique le traitement à la patiente (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables, les différences avec la forme gélule et l'importance de la non-substitution entre les deux formes et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier de la patiente,
- établit une ordonnance de LYNPARZA® comprimés (100 mg et/ou 150 mg) informe, si possible, le médecin traitant de la patiente,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexes B2) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie au laboratoire ASTRAZENECA.

2.1.1.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables et fait la déclaration directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable) le cas échéant,
- établit une ordonnance de LYNPARZA® comprimés (100 mg et/ou 150 mg),
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexes B3),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexes B4), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission au laboratoire ASTRAZENECA.

2.1.2 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes B4). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Cette fiche est adressée sans délai au laboratoire ASTRAZENECA.

Service de Pharmacovigilance AstraZeneca
Tél. : 33 (0)1 41 29 42 00
Fax : 33 (0)1 41 29 48 08
Courriel : reclamations.pharmacovigilance@astrazeneca.com

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, une déclaration doit se faire directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes B1) ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite de la patiente à l'adresse suivante :

Cellule ATU Lynparza
Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00
Fax : +33 (0)1.47.58.04.55
E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com

Après avoir reçu du laboratoire ASTRAZENECA l'avis favorable de début de traitement avec les initiales de la patiente ainsi que le numéro d'ATU attribué à la patiente, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de LYNPARZA comprimés (100 mg et/ou 150 mg) sur prescription du médecin. Le pharmacien doit déclarer tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

LYNPARZA comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza gélules (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

2.3 Rôle du laboratoire ASTRAZENECA

Le laboratoire ASTRAZENECA :

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par LYNPARZA dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- vérifie que les patientes répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).
- adresse, par fax ou mail, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification de la patiente par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué à la patiente. De plus, un document relatif au risque d'erreur médicamenteuse liée à la coexistence de 2 formes pharmaceutiques (gélules et comprimés) sur le marché français sera systématiquement adressé avec l'avis favorable.

En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien.

- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patientes pouvant être incluses dans l'ATU de cohorte.
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Bordeaux chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige tous les 6 mois, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle.

3.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.3 Quand déclarer ?

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

3.4 Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B4).

La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription de LYNPARZA comprimés dans le cadre de l'ATU de cohorte doit être précisée.

3.5 A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au CRPV dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV. En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

3.6 Rôle du laboratoire ASTRAZENECA

Le laboratoire ASTRAZENECA collecte les informations recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.6.1 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Le laboratoire ASTRAZENECA établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de LYNPARZA, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par le laboratoire ASTRAZENECA tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, Le laboratoire ASTRAZENECA transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.7 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par le laboratoire ASTRAZENECA ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,

- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par le laboratoire ASTRAZENECA avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.8 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Bordeaux est désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec LYNPARZA comprimés dans le cadre de l'ATU.

Il est destinataire, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander au laboratoire ASTRAZENECA de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information destinée aux patientes

Annexes B : Fiches de suivi médical :

- Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- Annexe B2 : Fiche J0 de début de traitement
- Annexe B3 : Fiches de suivi
- Annexe B4 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe A : Note d'information destinée aux patientes

Note d'information destinée aux patientes

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

A remettre à la patiente avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

LYNPARZA® 100 ou 150 mg comprimés pelliculés

Votre médecin vous a proposé un traitement par LYNPARZA 100 ou 150 mg comprimés pelliculés. Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le LYNPARZA (notice destinée aux patientes)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

LYNPARZA 100 ou 150 mg comprimés pelliculés est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 11/03/2019. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas encore d'autorisation dans une indication précise. La sécurité et l'efficacité du LYNPARZA dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'autorisation dans cette indication en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de toutes les patientes traitées se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant toutes les patientes traitées seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Attention, Lynparza se présente également en gélule de 50 mg.

• **Les doses de Lynparza comprimés et gélules ne sont pas les mêmes.**

• **La prise d'une dose erronée ou d'une gélule à la place d'un comprimé pourrait conduire à ce que Lynparza n'agisse pas correctement ou entraîne davantage d'effets indésirables.**

Par conséquent, vous ne devez pas prendre des gélules à la place des comprimés prescrits par votre médecin.

Données Personnelles

Dans le cadre de la présente ATU, votre médecin devra remplir des documents afin de recueillir des informations portant notamment sur vos données à caractère personnel et la sécurité d'emploi de LYNPARZA lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire AstraZeneca France sous une forme pseudonymisée et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre mois et votre année de naissance. En tant que responsable de traitement, le laboratoire AstraZeneca est tenu au respect des dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée.

Ce traitement de données personnelles a pour finalités : la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de LYNPARZA dans le cadre de l'ATU.

La nature des données collectées : concernant votre santé : notamment l'historique de votre maladie, vos antécédents personnels, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives à l'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du médecin, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Vos données seront conservées et archivées pour une durée conforme à la réglementation en vigueur (pour la conservation en base active : 2 ans maximum ; pour l'archivage : 10 ans après l'autorisation de mise sur le marché du médicament). Pour en savoir plus sur la façon dont AstraZeneca conserve vos données personnelles, vous pouvez vous rendre sur le site : www.astrazenecapersonaldataretention.com.

L'utilisation de vos données personnelles pour les finalités décrites ci-dessus est fondée sur votre consentement, les obligations légales qui encadrent les ATU et l'intérêt public.

Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de LYNPARZA avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux en charge du suivi de l'ATU.

Vos données peuvent également être transférées à d'autres sociétés du groupe AstraZeneca (la liste complète est disponible sur le site www.astrazeneca.com) ou partagées avec certains tiers (tels que : les prestataires informatiques dans le cadre du développement du système et du support technique ; les consultants pour vérifier notre conformité aux exigences externes et internes ; les organes statutaires, les organismes d'application de la loi), parmi lesquels certains sont basés dans des pays qui n'offrent pas les mêmes protections légales. Lorsque nous transférons vos informations personnelles dans un autre pays, notre façon de procéder soit fait l'objet d'un engagement ou d'une autorisation auprès des autorités chargées de la protection des données personnelles, soit est couverte par les règles de confidentialité propres à AstraZeneca (appelées Règles d'entreprise contraignantes) qui ont été approuvées par lesdites autorités. Pour consulter les Règles d'entreprise contraignantes, vous pouvez utiliser le lien http://www.astrazenecabindingcorporaterules.com/content/dam/website-services/global/236-astrazenecabindingcorporaterules-com/Assets/BCR_PDF_France.pdf. La confidentialité de vos données personnelles sera toujours maintenue, quel que soit le pays où elles sont envoyées, même si ce pays n'a pas le même niveau de protection des informations personnelles qu'en France.

En application de la réglementation Européenne n. 2016/679 en vigueur concernant la protection des données personnelles (Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD – du 27 avril 2016) :

- vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement.
- vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées.
- vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant et vous opposer au traitement de vos données par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Ce dernier pourra exercer ce droit en s'adressant à : <http://subjectrequest.astrazeneca.com>.
- vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL).

Par ailleurs, AstraZeneca a désigné un délégué à la protection des données (" DPO ") que votre médecin pourra contacter par courrier électronique à privacy@astrazeneca.com, ou par courrier postal à Chief Privacy Officer, AstraZeneca, Academy House, 136 Hills Road, Cambridge CB2 8PA, en cas de questions.

Pour de plus amples informations sur l'utilisation et la conservation de vos données à caractère personnel, nous vous invitons à prendre connaissance de la version complète de notre notice d'information relative à la protection des données personnelles disponible sur le site Internet suivant : <https://www.globalprivacy.astrazeneca.com/fr>.

2) Informations sur LYNPARZA (notice destinée aux patientes)

Vous trouverez deux notices destinées aux patientes, disponibles dans chaque boîte de médicament : une dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre et une notice ATU spécifique à votre situation. C'est cette dernière notice que vous devez lire car elle contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

La patiente ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par la patiente) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement sur le site internet de l'[ANSM rubrique déclarer un effet indésirable](#).

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir le formulaire.

Notice destinée aux patientes

Dénomination du médicament

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé
Olaparib

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traitée, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.
- Vous trouverez deux notices disponibles dans chaque boîte de médicament : une dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre et une notice ATU spécifique à votre situation. Avant de prendre ce médicament, lisez attentivement cette dernière notice: elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patiente d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Qu'est-ce que Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé et comment fonctionne-t-il

Lynparza contient la substance active olaparib. L'olaparib est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de PARP (inhibiteur de la poly [adénosine diphosphate-ribose] polymérase).

Les inhibiteurs de PARP peuvent détruire les cellules cancéreuses qui ne parviennent pas à réparer les lésions de l'ADN. Ces cellules cancéreuses spécifiques peuvent être identifiées par :

la réponse à la chimiothérapie à base de platine, ou

la recherche des gènes défectueux de réparation de l'ADN, tels que les gènes *BRCA* (BReast Cancer ou gène du cancer du sein).

Dans quel cas Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé est-il utilisé

Lynparza est utilisé :

pour le traitement d'un type de cancer de l'ovaire (avec mutation du gène *BRCA*) nouvellement diagnostiqué. Il peut être utilisé une fois que le cancer a répondu au traitement par chimiothérapie standard à base de platine.

Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteinte d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA*.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique à l'olaparib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous allaitez (voir la rubrique 2 ci-dessous pour plus d'informations).

Ne prenez pas Lynparza si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Lynparza.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant ou pendant votre traitement par Lynparza :

- si vous avez un faible nombre de cellules sanguines lors de votre test sanguin. Il peut s'agir d'un faible nombre de globules rouges ou blancs ou d'un faible nombre de plaquettes. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur ces effets indésirables, y compris les signes et les symptômes que vous avez besoin de reconnaître (par exemple, fièvre ou infection, ecchymoses ou saignements). Cela peut rarement être un signe de problèmes plus graves au niveau de la moelle osseuse tels que le « syndrome myélodysplasique » (SMD) ou la « leucémie aiguë myéloïde » (LAM).
- si vous présentez une aggravation ou de nouveaux symptômes d'essoufflement, de toux ou de respiration sifflante. Il a été rapporté chez un petit nombre de patientes traitées par Lynparza une inflammation des poumons (pneumopathie). Une pneumopathie est une maladie grave qui peut souvent nécessiter un traitement à l'hôpital.

Si vous pensez que vous pourriez être dans l'un des cas ci-dessus, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant ou pendant le traitement par Lynparza.

Tests et contrôles

Votre médecin vérifiera votre bilan sanguin avant et pendant le traitement par Lynparza.

Vous aurez un test sanguin :

- avant le traitement
- tous les mois pendant la première année de traitement
- à intervalles réguliers décidés par votre médecin après la première année de traitement.

Si votre nombre de cellules sanguines chute à un niveau faible, vous pourriez avoir besoin d'une transfusion sanguine (il vous sera donné du sang neuf ou des produits fabriqués à base de sang d'un donneur).

Autres médicaments et Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et à base de plantes. En effet, Lynparza peut modifier la façon dont certains médicaments agissent. Certains médicaments peuvent également avoir un effet sur la manière dont Lynparza agit.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

- d'autres médicaments anticancéreux
- un vaccin ou un médicament qui affaiblit le système immunitaire, car vous devrez peut-être être surveillée de manière étroite
- itraconazole, fluconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques
- télichromycine, clarithromycine, érythromycine - utilisées pour traiter les infections bactériennes
- inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir, télaprévir, névirapine, éfavirenz - utilisés pour traiter les infections virales, y compris le VIH
- rifampicine, rifapentine, rifabutine - utilisées pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - utilisés comme sédatifs ou pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie
- des médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - utilisés principalement dans la dépression

- digoxine, diltiazem, furosémide, vérapamil, valsartan - utilisés pour traiter les affections cardiaques ou une pression sanguine élevée
- bosentan - utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- les statines, par exemple simvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisées pour diminuer les taux de cholestérol sanguin
- dabigatran – utilisé pour fluidifier le sang
- glibenclamide, metformine, répaglinide - utilisés pour traiter le diabète
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle - utilisés pour traiter les migraines et les céphalées
- fentanyl - utilisé pour traiter les douleurs cancéreuses
- pimozone, quétiapine - utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale
- cisapride - utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
- colchicine – utilisée pour traiter la goutte
- ciclosporine, sirolimus, tacrolimus - utilisés pour supprimer le système immunitaire
- méthotrexate - utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus ou tout autre médicament. Les médicaments énumérés ici peuvent ne pas être les seuls susceptibles d'affecter Lynparza.

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé avec des boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Lynparza. Cela peut affecter le fonctionnement du médicament.

Contraception, grossesse et allaitement

- Vous ne devez pas prendre Lynparza si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. Ce dernier peut causer des dommages sur l'enfant à naître.
- Vous ne devez pas tomber enceinte en prenant ce médicament. Vous devez utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant un mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. L'effet de Lynparza sur l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux n'est pas connu. Informez votre médecin si vous prenez un contraceptif hormonal ; il pourrait vous recommander d'ajouter une méthode contraceptive non hormonale.
- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza, de façon régulière pendant votre traitement et 1 mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devez tout de suite en parler à votre médecin.
- Le passage de Lynparza dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Lynparza ni pendant 1 mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. Si vous planifiez d'allaiter, informez votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lynparza peut influencer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ressentez des étourdissements, une faiblesse ou une fatigue pendant la prise de Lynparza, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé contient du sodium

Lynparza contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ?

Votre médecin vous a prescrit Lynparza comprimé pelliculé. Sachez toutefois que Lynparza se présente également en gélule de 50 mg.

Les doses de Lynparza comprimés et gélules ne sont pas les mêmes.

La prise d'une dose erronée ou d'une gélule à la place d'un comprimé pourrait conduire à ce que Lynparza n'agisse pas correctement ou entraîne davantage d'effets indésirables.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Comment prendre ce médicament

- Avalez les comprimés de Lynparza en entier, avec ou sans nourriture.
- Prenez Lynparza une fois le matin et une fois le soir.
- Vous ne devez pas mâcher, écraser, dissoudre ni diviser les comprimés car cela pourrait affecter la vitesse d'absorption du médicament dans l'organisme.

Quelle quantité prendre

- Votre médecin vous dira combien de comprimés de Lynparza vous devez prendre. Il est important que vous preniez chaque jour la dose totale recommandée. Continuez ainsi tant que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous dit de le faire.
- La dose habituelle recommandée est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour - au total 4 comprimés par jour.

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente :

- si vous avez des problèmes rénaux. Il vous sera demandé de prendre 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour – au total 4 comprimés par jour.
- si vous prenez certains médicaments susceptibles d'affecter Lynparza (voir rubrique 2).
- si vous présentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Lynparza (voir rubrique 4). Votre médecin pourra diminuer votre dose ou arrêter le traitement, soit sur une courte période de temps soit définitivement.

Si vous avez pris plus de Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Lynparza que votre dose normale, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

Si vous oubliez de prendre Lynparza, prenez la dose normale suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sensation d'essoufflement, sensation de fatigue, pâleur de la peau ou battements cardiaques rapides – il peut s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques (ex : urticaire, difficultés à respirer ou avaler, étourdissements, qui sont les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité).

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- nausées
- vomissements
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- douleur dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale haute)
- perte de l'appétit
- maux de tête
- changements du goût des aliments (dysgueusie)

- étourdissements
- toux
- essoufflement
- diarrhée - si elle s'aggrave, informez-en immédiatement votre médecin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- éruption cutanée ou éruption cutanée avec démangeaisons sur peau gonflée et rouge (dermatite)
- douleur dans la bouche (stomatite)

Effets indésirables **très fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) – vous pourriez remarquer les symptômes suivants :
- ecchymoses ou saignements pendant une durée plus longue que d'habitude lorsque vous vous blessez
- faible nombre de globules blancs (leucopénie ou neutropénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre

Effets indésirables **fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- faible nombre de globules blancs (lymphopénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre
- augmentation de la créatininémie – ce test est utilisé pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Effets indésirables **peu fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- augmentation de la taille des globules rouges (asymptomatique).

Votre médecin analysera votre sang tous les mois pendant la première année de traitement et à intervalles réguliers par la suite. Votre médecin vous dira s'il y a des modifications dans votre sang susceptibles de devoir être traitées.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

La substance active est l'olaparib.

- Chaque comprimé pelliculé de 100 mg de Lynparza contient 100 mg d'olaparib.

Les autres composants (excipients) sont :

- Noyau du comprimé : copovidone, silice colloïdale anhydre, mannitol, stéaryl fumarate de sodium.
- Pelliculage du comprimé : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).
- Voir rubrique 2 « Lynparza contient du sodium ».

Qu'est-ce que LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Lynparza 100 mg sont des comprimés pelliculés jaunes à jaunes foncés, ovales, biconvexes, portant la mention « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Lynparza se présente en emballages multiples contenant 112 comprimés pelliculés (2 boîtes de 56).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant de l'autorisation temporaire d'utilisation

AVARA REIMS PHARMACEUTICALS SERVICES
Parc industriel La Pompelle
Chemin de Vrilly
51000 Reims
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

< {MM/AAAA} > < {mois AAAA} >

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Notice destinée aux patientes

Dénomination du médicament

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé
Olaparib

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traitée, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.
- Vous trouverez deux notices disponibles dans chaque boîte de médicament : une dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre et une notice ATU spécifique à votre situation. Avant de prendre ce médicament, lisez attentivement cette dernière notice: elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patiente d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Qu'est-ce que Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé et comment fonctionne-t-il

Lynparza contient la substance active olaparib. L'olaparib est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de PARP (inhibiteur de la poly [adénosine diphosphate-ribose] polymérase).

Les inhibiteurs de PARP peuvent détruire les cellules cancéreuses qui ne parviennent pas à réparer les lésions de l'ADN. Ces cellules cancéreuses spécifiques peuvent être identifiées par :

la réponse à la chimiothérapie à base de platine, ou

la recherche des gènes défectueux de réparation de l'ADN, tels que les gènes *BRCA* (BReast Cancer ou gène du cancer du sein).

Dans quel cas Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé est-il utilisé

Lynparza est utilisé :

pour le traitement d'un type de cancer de l'ovaire (avec mutation du gène *BRCA*) nouvellement diagnostiqué. Il peut être utilisé une fois que le cancer a répondu au traitement par chimiothérapie standard à base de platine.

Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteinte d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA*.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique à l'olaparib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous allaitez (voir la rubrique 2 ci-dessous pour plus d'informations).

Ne prenez pas Lynparza si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Lynparza.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant ou pendant votre traitement par Lynparza :

- si vous avez un faible nombre de cellules sanguines lors de votre test sanguin. Il peut s'agir d'un faible nombre de globules rouges ou blancs ou d'un faible nombre de plaquettes. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur ces effets indésirables, y compris les signes et les symptômes que vous avez besoin de reconnaître (par exemple, fièvre ou infection, ecchymoses ou saignements). Cela peut rarement être un signe de problèmes plus graves au niveau de la moelle osseuse tels que le « syndrome myélodysplasique » (SMD) ou la « leucémie aiguë myéloïde » (LAM).
- si vous présentez une aggravation ou de nouveaux symptômes d'essoufflement, de toux ou de respiration sifflante. Il a été rapporté chez un petit nombre de patientes traitées par Lynparza une inflammation des poumons (pneumopathie). Une pneumopathie est une maladie grave qui peut souvent nécessiter un traitement à l'hôpital.

Si vous pensez que vous pourriez être dans l'un des cas ci-dessus, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant ou pendant le traitement par Lynparza.

Tests et contrôles

Votre médecin vérifiera votre bilan sanguin avant et pendant le traitement par Lynparza.

Vous aurez un test sanguin :

- avant le traitement
- tous les mois pendant la première année de traitement
- à intervalles réguliers décidés par votre médecin après la première année de traitement.

Si votre nombre de cellules sanguines chute à un niveau faible, vous pourriez avoir besoin d'une transfusion sanguine (il vous sera donné du sang neuf ou des produits fabriqués à base de sang d'un donneur).

Autres médicaments et Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et à base de plantes. En effet, Lynparza peut modifier la façon dont certains médicaments agissent. Certains médicaments peuvent également avoir un effet sur la manière dont Lynparza agit.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

- d'autres médicaments anticancéreux
- un vaccin ou un médicament qui affaiblit le système immunitaire, car vous devrez peut-être être surveillée de manière étroite
- itraconazole, fluconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques
- télichromycine, clarithromycine, érythromycine - utilisées pour traiter les infections bactériennes
- inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir, télaprévir, névirapine, éfavirenz - utilisés pour traiter les infections virales, y compris le VIH
- rifampicine, rifapentine, rifabutine - utilisées pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - utilisés comme sédatifs ou pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie
- des médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - utilisés principalement dans la dépression

- digoxine, diltiazem, furosémide, vérapamil, valsartan - utilisés pour traiter les affections cardiaques ou une pression sanguine élevée
- bosentan - utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- les statines, par exemple simvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisées pour diminuer les taux de cholestérol sanguin
- dabigatran – utilisé pour fluidifier le sang
- glibenclamide, metformine, répaglinide - utilisés pour traiter le diabète
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle - utilisés pour traiter les migraines et les céphalées
- fentanyl - utilisé pour traiter les douleurs cancéreuses
- pimozone, quétiapine - utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale
- cisapride - utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
- colchicine – utilisée pour traiter la goutte
- ciclosporine, sirolimus, tacrolimus - utilisés pour supprimer le système immunitaire
- méthotrexate - utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus ou tout autre médicament. Les médicaments énumérés ici peuvent ne pas être les seuls susceptibles d'affecter Lynparza.

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé avec des boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Lynparza. Cela peut affecter le fonctionnement du médicament.

Contraception, grossesse et allaitement

- Vous ne devez pas prendre Lynparza si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. Ce dernier peut causer des dommages sur l'enfant à naître.
- Vous ne devez pas tomber enceinte en prenant ce médicament. Vous devez utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant un mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. L'effet de Lynparza sur l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux n'est pas connu. Informez votre médecin si vous prenez un contraceptif hormonal ; il pourrait vous recommander d'ajouter une méthode contraceptive non hormonale.
- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza, de façon régulière pendant votre traitement et 1 mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devez tout de suite en parler à votre médecin.
- Le passage de Lynparza dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Lynparza ni pendant 1 mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. Si vous planifiez d'allaiter, informez votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lynparza peut influencer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ressentez des étourdissements, une faiblesse ou une fatigue pendant la prise de Lynparza, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé contient du sodium

Lynparza contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé ?

Votre médecin vous a prescrit Lynparza comprimé pelliculé. Sachez toutefois que Lynparza se présente également en gélule de 50 mg.

Les doses de Lynparza comprimés et gélules ne sont pas les mêmes.

La prise d'une dose erronée ou d'une gélule à la place d'un comprimé pourrait conduire à ce que Lynparza n'agisse pas correctement ou entraîne davantage d'effets indésirables.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Comment prendre ce médicament

- Avalez les comprimés de Lynparza en entier, avec ou sans nourriture.
- Prenez Lynparza une fois le matin et une fois le soir.
- Vous ne devez pas mâcher, écraser, dissoudre ni diviser les comprimés car cela pourrait affecter la vitesse d'absorption du médicament dans l'organisme.

Quelle quantité prendre

- Votre médecin vous dira combien de comprimés de Lynparza vous devez prendre. Il est important que vous preniez chaque jour la dose totale recommandée. Continuez ainsi tant que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous dit de le faire.
- La dose habituelle recommandée est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour - au total 4 comprimés par jour.

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente :

- si vous avez des problèmes rénaux. Il vous sera demandé de prendre 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour – au total 4 comprimés par jour.
- si vous prenez certains médicaments susceptibles d'affecter Lynparza (voir rubrique 2).
- si vous présentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Lynparza (voir rubrique 4). Votre médecin pourra diminuer votre dose ou arrêter le traitement, soit sur une courte période de temps soit définitivement.

Si vous avez pris plus de Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Lynparza que votre dose normale, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé

Si vous oubliez de prendre Lynparza, prenez la dose normale suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sensation d'essoufflement, sensation de fatigue, pâleur de la peau ou battements cardiaques rapides – il peut s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques (ex : urticaire, difficultés à respirer ou avaler, étourdissements, qui sont les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité).

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- nausées
- vomissements
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- douleur dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale haute)
- perte de l'appétit
- maux de tête
- changements du goût des aliments (dysgueusie)

- étourdissements
- toux
- essoufflement
- diarrhée - si elle s'aggrave, informez-en immédiatement votre médecin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- éruption cutanée ou éruption cutanée avec démangeaisons sur peau gonflée et rouge (dermatite)
- douleur dans la bouche (stomatite)

Effets indésirables **très fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) – vous pourriez remarquer les symptômes suivants :
- ecchymoses ou saignements pendant une durée plus longue que d'habitude lorsque vous vous blessez
- faible nombre de globules blancs (leucopénie ou neutropénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre

Effets indésirables **fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- faible nombre de globules blancs (lymphopénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre
- augmentation de la créatininémie – ce test est utilisé pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Effets indésirables **peu fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- augmentation de la taille des globules rouges (asymptomatique).

Votre médecin analysera votre sang tous les mois pendant la première année de traitement et à intervalles réguliers par la suite. Votre médecin vous dira s'il y a des modifications dans votre sang susceptibles de devoir être traitées.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé

La substance active est l'olaparib.

- Chaque comprimé pelliculé de 150 mg de Lynparza contient 150 mg d'olaparib.

Les autres composants (excipients) sont :

- Noyau du comprimé : copovidone, silice colloïdale anhydre, mannitol, stéaryl fumarate de sodium.
- Pelliculage du comprimé : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).
- Voir rubrique 2 « Lynparza contient du sodium ».

Qu'est-ce que Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Lynparza 150 mg sont des comprimés pelliculés verts à gris-verts, ovales, biconvexes, portant la mention « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Lynparza se présente en emballages multiples contenant 112 comprimés pelliculés (2 boîtes de 56).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant de l'autorisation temporaire d'utilisation

AVARA REIMS PHARMACEUTICALS SERVICES
Parc industriel La Pompelle
Chemin de Vrilly
51000 Reims
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

< {MM/AAAA}> < {mois AAAA}.>

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

ANNEXES B : Fiches de suivi médical

- B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- B2 : Fiche d'initiation du traitement
- B3 : Fiches de suivi mensuel de traitement
- B4 : Fiche d'arrêt de traitement

B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Rappel : Avant d'instaurer le traitement, il est nécessaire de s'assurer de la disponibilité des éléments suivants :

- **Test de recherche de la mutation du gène BRCA 1/2**
- **Bilan biologique :**
 - o Le taux d'hémoglobine $\geq 10,0$ g/dl sans transfusion sanguine au cours des 28 jours précédents
 - o Le nombre absolu des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - o Le taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
 - o La clairance de la créatinine doit être ≥ 51 ml/min (selon la formule de Cockcroft/Gault). *Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir RCP disponible sur le site de l'ANSM section 4.2 et 5.2)*

Au cours du traitement, il conviendra de surveiller la NFS tous les mois pendant 12 mois, puis plus ou moins fréquemment selon l'état clinique de la patiente.

- **Test de grossesse chez la femme en âge de procréer**

La patiente en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de LYNPARZA.

Les patientes ne doivent pas débuter LYNPARZA plus de 8 semaines après la dernière dose de chimiothérapie à base de platine.

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : Prénom :	Numéro ATU Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
---	--	--	---

B1. Fiche de demande d'accès au traitement – Page 1/4

DATE DE LA DEMANDE : | | | | | | | |

P A T I E N T E

Date De Naissance (DDN *) : | | | | | | | | *à reporter à chaque entête de fiche svp

Sexe : ☐ H ☐ F Poids : | | | | kg Pression artérielle : | | | | / | | | | mm Hg

Fréquence cardiaque : | | | | battements/min

Indice de performance ECOG : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Critères d'éligibilité à l'ATU de cohorte :

Critères d'éligibilité	
Patiente ayant un âge ≥ 18 ans	☐ oui ☐ non
Patiente ayant un cancer de l'ovaire épithélial de haut grade (cancer primitif du péritoine et/ou des trompes de Fallope inclus) nouvellement diagnostiqué (FIGO III ou IV) confirmé histologiquement	☐ oui ☐ non
Patiente porteuse d'une mutation du gène BRCA1/2 germinale ou somatique	☐ oui ☐ non
Patiente en réponse clinique complète ou partielle à l'issue d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine, et ne présentant aucun signe radiologique de progression de la maladie sur un examen d'imagerie post-traitement et pas d'augmentation du CA-125, après la fin de la chimiothérapie	☐ oui ☐ non
Il est prévu de débiter le traitement par Lynparza au plus tard 8 semaines après le jour de la dernière administration de sa chimiothérapie*	☐ oui ☐ non
Critères de non éligibilité	
Patiente éligible à un essai clinique en cours de recrutement	☐ oui ☐ non
Le taux d'hémoglobine < 10,0 g/dl sans transfusion sanguine au cours des 28 jours précédents	☐ oui ☐ non
Le nombre absolu des neutrophiles < 1,5 x 10 ⁹ /l	☐ oui ☐ non
Le taux de plaquettes < 100 x 10 ⁹ /l	☐ oui ☐ non
Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)	☐ oui ☐ non
Insuffisance rénale sévère ou terminale	☐ oui ☐ non
Hypersensibilité connue à la substance active ou à un des excipients	☐ oui ☐ non
Femme enceinte	☐ oui ☐ non
Allaitement pendant le traitement ou un mois après la fin du traitement	☐ oui ☐ non

*Au-delà des 8 semaines, une évaluation médicale au cas par cas sera effectuée par AstraZeneca.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date du diagnostic du cancer de l'ovaire : | | | | | | | |

Localisation de la tumeur : ☐ Ovaire ☐ Trompes de Fallope ☐ Primitif du péritoine
☐ Autre, précisez :

Histologie : ☐ Séreux haut grade ☐ Endométrioïde de haut grade ☐ Indifférencié
☐ Autre, précisez :

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _	_ _ _ _ Numéro ATU _ _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
B1. Fiche de demande d'accès au traitement – Page 2/4			

Stade initial FIGO de la maladie : ☐ IIIA ☐ IIIB ☐ IIIC ☐ IV si grade IV, précisez ☐ IVA ou ☐ IVB

Autre cancer de moins de 5 ans : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, ☐ Cancer du sein
☐ Si autre, précisez :

La patiente a-t-elle eu une chirurgie de réduction tumorale d'emblée ou d'intervalle pour le stade III et biopsie et/ou chirurgie de réduction tumorale d'intervalle pour le stade IV ?

Statut du gène de mutation BRCA

La patiente a-t-elle eu une consultation d'oncogénétique ? ☐ Oui ☐ Non

Type de mutation BRCA : ☐ germinale ☐ somatique

Date de prélèvement : |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Date de résultats : |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

- Type de mutation ☐ BRCA1
☐ BRCA 2
☐ BRCA1 et BRCA2
- Catégorie de mutation du gène BRCA :
☐ Mutation jugée délétère
☐ Variant génétique, mutation potentiellement délétère

Votre patiente présente-elle ou a-t-elle présenté d'autres antécédents médicaux ? ☐ oui ☐ non

Si oui précisez :

BILAN BIOLOGIQUE

Type d'examen	Date	Résultats
Clairance de la créatinine	___/___/___	☐ Normal ☐ Anormal : préciser :
NFS	___/___/___	☐ Normal ☐ Anormal : préciser :
Dosage de CA 125 (si disponible)	___/___/___	☐ Normal ☐ Anormal : préciser :

- Grossesse** ☐ Non applicable (femmes n'étant pas en âge de procréer)

Date du test : ___/___/___ Résultat : ☐ Négatif ☐ Positif

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _	_ _ _ _ Numéro ATU _ _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
---	--	---	--

B1. Fiche de demande d'accès au traitement – Page 3/4

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE

Chirurgie au primo-diagnostic : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, date : |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|

Si oui, ☐ Chirurgie première ☐ Chirurgie d'intervalle

Si oui, résection complète ☐ Oui ☐ Non

Traitement de première ligne :

Traitement de première ligne : Nom du médicament/combinaison	N de Cycles	Date de début	Date de fin*	Réponse (scan en fin de chimiothérapie)
☐ Carboplatine + Paclitaxel IV tous les 3 semaines	_ _ _	__/__/__	__/__/__	☐ Complète ☐ Partielle
☐ Carboplatine + Paclitaxel IV hebdomadaire	_ _ _	__/__/__	__/__/__	☐ Complète ☐ Partielle
☐ Chimiothérapie à base de platine par voie intrapéritonéale	_ _ _	__/__/__	__/__/__	☐ Complète ☐ Partielle
☐ Carboplatine + Docetaxel	_ _ _	__/__/__	__/__/__	☐ Complète ☐ Partielle
Autre :	_ _ _	__/__/__	__/__/__	☐ Complète ☐ Partielle

*Date de fin = date de dernière dose de chimiothérapie

1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine en association avec Bévacicumab : ☐ Oui ☐ Non

Une évaluation selon les critères RECIST a-t-elle été réalisée : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, Date d'évaluation |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|

Réponse : ☐ Complète ☐ Partielle ☐ Stable ☐ Progression ☐ Non évaluable

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Votre patiente prend-elle des traitements concomitants par médicament connu pour être un puissant inhibiteur de CYP3A4* ? ☐ oui* ☐ non

*ex : kétoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, tétracycline, clarithromycine et nelfinavir

Pour rappel, ces traitements ne peuvent pas être donnés concomitamment à l'olaparib.

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _ 	 _ _ _ Numéro ATU _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
B1. Fiche de demande d'accès au traitement – Page 4/4			
TRAITEMENT ENVISAGE PAR LYNPARZA			

Pour rappel, la dose recommandée de Lynparza est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) par prise, deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.

Dose prescrite	Date prévue de début de traitement
600 mg (2 comprimés*150 mg – 2 fois par jour)	___/___/___
En cas d'insuffisance rénale modérée : Réduction de dose : 400 mg (2 comprimés *100 mg— 2 fois par jour)	___/___/___

La patiente a-t-elle déjà initié un traitement par olaparib: ☐ oui ☐ non

Si oui, date d'initiation du traitement ___/___/___

Dans quel cadre le traitement a été initié

Je soussigné, Dr..... m'engage à prescrire LYNPARZA conformément au RCP et au PUT, et notamment à :

- remettre la note d'information à la patiente avant toute prescription ;
- informer la patiente sur les risques liés à l'utilisation de LYNPARZA pendant la grossesse
- mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles pendant toute la durée du traitement et durant le mois suivant la dernière administration de LYNPARZA ;
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par LYNPARZA, puis au cours du traitement si nécessaire.

Nom du médecin prescripteur : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé Hôpital : Service : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Médecin : Numéro RPPS Date :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Numéro RPPS Date :
A remplir par la cellule ATU ☐ Acceptée ☐ Refusée Motif du refus : ☐ Demande d'informations complémentaires	Si acceptée : N° d'ATU de la patiente : _ _ _ _ _ N° d'ATU de centre : _ _ _ _ _ Nom : Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Signature :

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _ DDN : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ Numéro ATU _ _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
B2. Fiche d'initiation du traitement –Page 1/1			

A la fin de la dernière chimiothérapie (minimum 6 cures – maximum 9 cures ou un minimum de 4 cures en cas d'arrêt pour effets indésirables), la patiente doit être en réponse complète ou partielle ou ne pas présenter de signe de maladie (si une chirurgie de réduction tumorale optimale a été réalisée avant la chimiothérapie, et pas d'augmentation significative du taux de CA 125).

Si la chimiothérapie systémique était en cours à la demande initiale de traitement par LYNPARZA :

Date de fin de la chimiothérapie : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Remettre la note d'information à la patiente avant toute prescription de LYNPARZA.

Dose prescrite	Date de début de traitement
600 mg (2 comprimés*150 mg – 2 fois par jour)	___/___/___
En cas d'insuffisance rénale modérée : Réduction de dose : 400 mg (2 comprimés *100 mg— 2 fois par jour)	___/___/___

Nom du médecin prescripteur : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé Hôpital : Service : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Médecin : Numéro RPPS Date :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Numéro RPPS Date :
A remplir par la cellule ATU ☐ Acceptée ☐ Refusée Motif du refus : ☐ Demande d'informations complémentaires	Si acceptée : N° d'ATU de la patiente : _ _ _ _ _ N° d'ATU de centre : _ _ _ _ _ Nom : Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Signature :

Veuillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : [][][][] Prénom : [][][] DDN : [][][][][][][][]	[][][][] Numéro ATU [][][][] Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
B3. Fiche de suivi médical mensuel – Page 1/2			

Date de la visite : | | | | | | | | | |

EXAMEN CLINIQUE

Poids : | | | kg

Indice de performance ECOG : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4Apparition de nouveaux symptômes respiratoires : ☐ Oui ☐ Non Date : ____ / ____ / ____

Si oui, bilan radiologique : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser :

TRAITEMENT PAR LYNPARZA

Le traitement par LYNPARZA a-t-il été modifié depuis la dernière visite ? : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

Produit	Date de suspension/ modification de dose	Nouvelle posologie	Date de reprise	Motif de la suspension/ modification de dose
Lynparza 150 mg Comprimés pelliculés	___/___/___	☐ Suspension/ modification ☐ 250 mg x 2 /j ☐ 200 mg x 2/j ☐ Autre posologie :	___/___/___	☐ Toxicité ☐ Mauvaise compliance ☐ Autre, préciser :
Lynparza 100 mg Comprimés pelliculés	___/___/___	☐ Suspension/ modification ☐ 250 mg x 2 /j ☐ 200 mg x 2/j ☐ Autre posologie :	___/___/___	☐ Toxicité ☐ Mauvaise compliance ☐ Autre, préciser :

Le traitement par LYNPARZA a-t-il été arrêté définitivement ? : ☐ Oui ☐ Non

Date de l'arrêt du traitement : | | | | | | | | | |

Si oui, veuillez compléter la fiche d'arrêt de traitement (annexe B4)

TOLERANCE

La patiente a-t-elle présenté un effet indésirable (toxicité) depuis la dernière visite : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser :

Déclarer l'effet indésirable (voir rubrique 3 du PUT)

La patiente a-t-elle débuté une grossesse depuis la dernière visite : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser :

Déclarer l'effet indésirable (voir rubrique 3 du PUT)

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule ATU Lynparza Tél. : +33 (0)1.41.29.46.00 Fax : +33 (0)1.47.58.04.55 E-mail : atusolo1.lynparza@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _ _ DDN : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ Numéro ATU _ _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
---	--	---	--

B3. Fiche de suivi médical mensuel– Page 2/2

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Des médicament connu pour être un puissant inhibiteur de CYP3A4* ont-ils été introduits ? ☐ oui* ☐ non

**ex : kétoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, tétracycline, clarithromycine et nelfinavir*

Pour rappel, ces traitements ne peuvent pas être donnés concomitamment à l'olaparib.

EVALUATION DE LA PATHOLOGIE

Une évaluation selon les critères RECIST a-t-elle été réalisée : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, Date d'évaluation |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|

Réponse : ☐ Complète ☐ Partielle ☐ Stable ☐ Progression ☐ Non évaluable

Un dosage CA-125 a-t-il été réalisé ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, dosage CA-125 :

Jugement clinique sur le statut de la patiente : ☐ Réponse ☐ Stable ☐ Progression

BILAN BIOLOGIQUE

Type d'examen	Date	Résultats	Si anormal*, préciser si susceptible d'être lié à Lynparza
NFS	___/___/___	☐ Normal ☐ Anormal*: préciser :	☐ Oui ☐ Non
Clairance de la créatinine	___/___/___	☐ Normal ☐ Anormal*: préciser :	☐ Oui ☐ Non

**si anormal, veuillez déclarer l'effet indésirables (voir rubrique 3 du PUT)*

Poursuite du traitement : ☐ Oui ☐ Non

Posologie : ☐ 300 mg x 2/j ☐ 250 mg x 2/j ☐ 200 mg x 2/j ☐ Autre, précisez :

Raison de la réduction de dose si applicable :

Nom du médecin prescripteur : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé Hôpital : Service : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Médecin : Numéro RPPS Date :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Numéro RPPS Date :
---	--

Veillez transmettre cette fiche à : Service de Pharmacovigilance AstraZeneca Fax : 01.41.29.48.08 E-mail : reclamations.pharmacovigilance@astrazeneca.com	ATU de cohorte LYNPARZA	Initiales patiente Nom : Prénom : DDN : 	Numéro ATU Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
		B4. Fiche d'arrêt du traitement – Page 1/1	

DATE DE LA VISITE : | | | | | | | |

PATIENTE

Sexe : ☐ H ☐ F

Poids : | | | | kg

Indice de performance ECOG : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

ARRET DU TRAITEMENT

Date d'arrêt de LYNPARZA : ____/____/____

Dosage concerné : ☐ 100mg ☐ 150 mg

Posologie au moment de l'arrêt : ☐ 300 mg x 2/j ☐ 250 mg x 2/j ☐ 200 mg x 2/j ☐ Autre, précisez :

Raison :

Motif de l'arrêt :
☐ Progression de la maladie

Date : ____/____/____

☐ Décès

Date : ____/____/____ Cause

Déclarer l'effet indésirable (voir rubrique 3 du PUT)
☐ Événement indésirable

Préciser

Déclarer l'effet indésirable (voir rubrique 3 du PUT)
☐ Grossesse

Déclarer l'effet indésirable (voir rubrique 3 du PUT)
☐ Perdu(e) de vue

Date des dernières nouvelles : ____/____/____

☐ Décision du médecin

Date : ____/____/____

☐ Souhait de la patiente / de la famille

Date : ____/____/____

☐ Mauvaise observance (difficulté à prendre les comprimés)

Date : ____/____/____

☐ Autre, précisez : _____

Date : ____/____/____

Dernière évaluation tumorale réalisée le : date ____/____/____

Résultats selon les critères RECIST :

☐ Réponse complète ☐ Réponse partielle ☐ Progression ☐ Stabilisation ☐ Non évaluable

A compléter par un professionnel de santé et à transmettre dans les 24 heures au Service de Pharmacovigilance
AstraZeneca
Fax : 01.41.29.48.08
Courriel : reclamations.pharmacovigilance@astrazeneca.com

Nom du médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Médecin : Date :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Date :
--	--

Annexe III

Lettre à destination des professionnels de santé – Risques d’erreurs médicamenteuses entre les deux formulations de de Lynparza, comprimé & gélule

LYNPARZA (Olaparib) : les formes Comprimés et Gélules NE sont PAS INTERCHANGEABLES : Risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec une nouvelle forme pharmaceutique autorisée dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Information destinée aux spécialistes en oncologie, aux médecins compétents en cancérologie, aux pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), AstraZeneca souhaite vous informer des points suivants.

Résumé

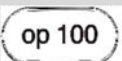
- La **formulation comprimé pelliculé** de LYNPARZA (olaparib) est disponible à compter du 11 mars 2019 dans le cadre d'une **Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc)**. Seules les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pourront délivrer cette formulation aux patientes incluses dans cette ATUc.
- Pour rappel, la **formulation gélule** de LYNPARZA (olaparib) est disponible dans le cadre de son **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** en PUI mais également en pharmacie d'officine pour les patientes traitées en ambulatoire.
- **LYNPARZA gélules et LYNPARZA comprimés pelliculés** ne sont PAS INTERCHANGEABLES sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation.
- Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses :
 - o les prescripteurs doivent spécifier la formulation et le dosage de LYNPARZA sur chaque prescription ;
 - o les pharmaciens doivent s'assurer que la formulation et la dose correctes soient dispensées aux patientes.

Contexte

- LYNPARZA (olaparib) en **comprimés** est indiqué dans le cadre d'une **ATUc** 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.

- LYNPARZA (olaparib) en **gélules** est indiqué dans le cadre de son **AMM** en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

- La **posologie** pour les comprimés pelliculés et les gélules **est différente** (voir image ci-dessous) et les deux formulations ne sont pas substituables ; il existe un **risque de surdosage et d'augmentation des effets indésirables** si la posologie des gélules est utilisée pour les comprimés pelliculés ou un **risque de sous-dosage et de défaut d'efficacité** si la posologie du comprimé pelliculé est utilisée pour les gélules.

Formulation, dosage et conditionnement	Gélules de 50 mg 	Comprimés pelliculés de 150 mg 	Comprimés pelliculés de 100 mg 
Aspect Visuel* <i>*Comprimés non présentés à leur taille réelle</i>	Gélule blanche, opaque, de taille 0, portant la mention « OLAPARIB 50 mg » et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire. 	Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. 	Comprimé jaune à jaune foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. 
Posologie recommandée	400 mg deux fois par jour Matin Soir 8 x 8 x   Dose quotidienne totale : 800 mg	300 mg deux fois par jour Matin Soir 2 x 2 x   Dose quotidienne totale : 600 mg	Uniquement utilisé pour les réductions de dose en comprimés  op 100
Adaptations de dose (ex : lors d'effets indésirables)	Les réductions de dose sont obtenues en utilisant un nombre moins important de gélules de 50 mg. Réduction initiale de dose : 200 mg (4 gélules de 50 mg) deux fois par jour (dose quotidienne totale : 400 mg). En cas de nouvelle réduction de dose : 100 mg (2 gélules de 50 mg) deux fois par jour (dose quotidienne totale : 200 mg).	Les réductions de dose sont obtenues en utilisant des comprimés de 100 mg (voir la colonne suivante).	Réduction initiale de dose : 250 mg (1 comprimé de 150 mg et 1 comprimé de 100 mg) deux fois par jour (dose quotidienne totale : 500 mg). En cas de nouvelle réduction de dose : 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour (dose quotidienne totale : 400 mg).
Nourriture	Prendre Lynparza au moins une heure après la prise de la nourriture, et s'abstenir de manger pendant les deux heures suivantes.	Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.	

Les professionnels de santé doivent absolument tenir compte de ces différences lorsqu'ils prescrivent ou dispensent LYNPARZA ; ils doivent également informer les patientes que les gélules et les comprimés ne sont pas substituables.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

Autres

Pour plus d'information sur LYNPARZA comprimé, consultez le PUT en vigueur disponible sur le site internet de l'ANSM [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/(offset)/6)

Pour plus d'information sur LYNPARZA gélules, consultez les sites <http://ansm.sante.fr/> ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information médicale complémentaire concernant le contenu de cette lettre ou concernant l'utilisation de LYNPARZA, veuillez contacter le Service d'Information Médicale AstraZeneca :

- par téléphone au 01.41.29.40.00
- par email InformationMedicale.AZFrance@astrazeneca.com

Nous vous remercions de prendre en compte cette information, et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Anne-Céline RICHARD
Pharmacien Responsable

BIBLIOGRAPHIE

1. LEEM. Recherche et développement [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
2. Institut Montaigne. Médicaments innovants prévenir pour mieux guérir_rapport septembre 2019.pdf [Internet]. 2019 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir-rapport.pdf>
3. Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 [Internet]. Conseil constitutionnel. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-constitutionnel.fr/le-bloc-de-constitutionnalite/preambule-de-la-constitution-du-27-octobre-1946>
4. OMS. OMS | Constitution de l'OMS: ses principes [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/about/mission/fr/>
5. EMA. Unmet medical need; definitions and need for clarity [Internet]. 2017 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-unmet-medical-need-j-linares-ema_en.pdf
6. HAS. Feuille de route guide méthodologique impacts organisationnels dans l'évaluation des technologies de santé [Internet]. 2018 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/feuille_de_route_guide_methodologique_impacts_organisationnels_dans_levaluation_des_technologies_de_sante.pdf
7. INCa. Innovation médicamenteuse en cancérologie - Étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation - Ref : ADONCOG17 [Internet]. 2018 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Innovation-medicamenteuse-en-cancerologie-Etude-internationale-sur-la-definition-et-l-acces-a-l-innovation>
8. Gonçalves PA. Panorama des innovations médicamenteuses en cancérologie. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/3-panorama_des_innovations.pdf. :3.
9. Larousse É. Définitions : innocuité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/innocuit%C3%A9/43189>
10. Pfizer. Innocuité des médicaments [Internet]. Pfizer Canada. 2016 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pfizer.ca/fr/innocuit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments>
11. EMA. EMA timeline [Internet]. European Medicines Agency. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/from-lab-to-patient-timeline>
12. Minvielle É. Comment évaluer et réguler la performance en matière de qualité de la prise en charge des malades ? Quad Commun Technol Pouvoir. 5 oct 2013;(82):83-98.

13. HAS. Médicaments : une évaluation rigoureuse et scientifique par la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974176/en/medicaments-une-evaluation-rigoureuse-et-scientifique-par-la-has
14. Larousse É. Définitions : accessibilité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/accessibilit%C3%A9/421>
15. OMS. Comment élaborer et mettre en oeuvre une politique pharmaceutique nationale - Deuxième édition: PREMIÈRE PARTIE: Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale: 1. Introduction: 1.2. Qu'est-ce qu'une politique pharmaceutique nationale? [Internet]. 2002 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5409f/4.1.2.html>
16. Docteur BOUAZZA O. L'accès aux médicaments [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: http://www.ondh.ma/sites/default/files/documents/ondh_laccessibiliteauxmedicaments.pdf
17. Allard A. La crise de la répliquabilité. Vie Idées [Internet]. 20 mars 2018 [cité 19 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.laviedesidees.fr/La-crise-de-la-repliquabilite.html>
18. Nations Unies. Universal Declaration of Human Rights [Internet]. 2015 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/universal-declaration-human-rights/>
19. OMPI OM de la PI. Qu'est-ce que la propriété intellectuelle? [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.wipo.int/about-ip/fr/index.html>
20. INPI IN de la PI. Le brevet [Internet]. INPI.fr. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet>
21. LEEM. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. 2006 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
22. LEEM. Bilan économique des Entreprises du médicament_édition 2019 [Internet]. 2019 [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrig%C3%A9_8.pdf
23. EUR-Lex. Règlement (UE) 2019/933 du Parlement européen et du Conseil du 20 mai 2019 modifiant le règlement (CE) n° 469/2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L, 32019R0933 juin 11, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/933/oj/fra>
24. Organisation Mondiale du Commerce. OMC | Propriété intellectuelle (ADPIC) - texte de l'Accord - Dispositions générales et principes fondamentaux [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips_03_f.htm
25. SOULEAU M. La protection des données soumises pour l'homologation des produits pharmaceutiques_SOULEAU Maria [Internet]. 2011 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/SOULEAU_Maria.pdf

26. Legifrance. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
27. EUR-Lex. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004_EUR-Lex - 32004L0027 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0034 - 0057; OPOCE; 2004 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0027>
28. LEEM. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? [Internet]. 2017 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
29. LEEM. Sécurité du médicament [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/securite-du-medicament>
30. EMA. Authorisation of medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
31. Ministère des Solidarités et de la Santé. Procédure d'AMM centralisée [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-d-amm-centralisee>
32. EUR-Lex. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra>
33. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de médicaments à usage humain_Avis aux demandeurs ANSM [Internet]. 2014 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
34. EMA. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
35. EMA. Pre-authorisation guidance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
36. EMA. The evaluation of medicines, step-by-step [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>
37. LEEM. Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>. :11.

38. EMA. Product-information templates [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates>
39. EMA. Product information management. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-product-information-management_en.pdf. 15 juin 2011;29.
40. EMA. European public assessment reports: background and context [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>
41. EMA. History of EMA [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
42. EMA. Who we are [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
43. EMA. How the committees work [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work>
44. EMA. Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
45. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
46. EMA. Committee for Advanced Therapies (CAT) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
47. EMA. Paediatric Committee (PDCO) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>
48. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>
49. EMA. What we do [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
50. ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

51. Union Européenne PO of the E. L'Union européenne : sa fonction et ses activités. [Internet]. Publications Office of the European Union; 2018 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/715cfcc8-fa70-11e7-b8f5-01aa75ed71a1>
52. Commission Européenne. Organisation de la Commission Européenne [Internet]. Commission européenne - European Commission. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/about-european-commission/organisational-structure/how-commission-organised_fr
53. Commission Européenne. À propos de la Commission européenne [Internet]. Commission européenne - European Commission. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/about-european-commission_fr
54. Legifrance. Code de la Santé Publique - Article L5111-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>
55. EMA. Pharmacovigilance: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
56. ANSM. ANSM - Rapport d'Activité 2018 [Internet]. 2019 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://ansm.dialogues.fr/#ra_2018_cc2017_v9/page/86-87
57. LEEM. L'engagement pour les Maladies Rares_Leem 2016 [Internet]. 2016 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions_0.pdf
58. EMA. Orphan designation: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
59. EUR-Lex. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L, 32000R0141 janv 22, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
60. EUR-Lex. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 [Internet]. 2004 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0023&from=EN>
61. EUR-Lex. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
62. ANSM. Le contexte réglementaire des médicaments de thérapie innovante - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2012 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et->

63. EMA. Innovation in medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines>
64. EMA. Final report on the adaptive pathways pilot : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-report-adaptive-pathways-pilot_en.pdf. :23.
65. EFPIA. What are Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)? [Internet]. 2015 [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/mapps/>
66. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
67. EMA. PRIME_Enhanced early dialogue facilitate accelerated assessment priority medicines [Internet]. 2018 [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf
68. EMA. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
69. EMA. Conditional marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
70. EUR-Lex. Décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 septembre 1998 [Internet]. 1998 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A31998D2119>
71. EMA. Conditional marketing authorisation report ten years experience_EMA [Internet]. 2016 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf
72. EMA. Compassionate use [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
73. EFPIA. Regulations, safety & supply [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/>

74. EFPIA. Patient wait indicator study 2018 results 030419 [Internet]. 2019 [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/412747/efpia-patient-wait-indicator-study-2018-results-030419.pdf>
75. DREES. Les dépenses de santé en 2018 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2019 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2018-resultats-des-comptes-de-la-sante-edition-2019>
76. BECQUART F. L'égal accès aux soins : mythe ou réalité ? [Internet]. BNDS (Bibliothèque numérique de droit de la santé et d'éthique médicale). 2011 [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.bnds.fr/collection/memoires-numeriques-de-la-bnds/l-egal-acces-aux-soins-mythe-ou-realite-9782848742489.html>
77. Ministère des Solidarités et de la Santé. Ma santé 2022 : un engagement collectif [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/masante2022/>
78. Vie Publique. Définition ONDAM (Objectif national des dépenses d'assurance maladie) | Vie publique [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/37919-definition-ondam-objectif-national-des-depenses-dassurance-maladie>
79. Sénat. Sur l'objectif national de dépenses d'assurance maladie [Internet]. 2019 [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r19-040/r19-040_mono.html
80. LEEM. Accès au marché [Internet]. 2018 [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
81. HAS. Commission de la transparence_rapport d'activité_2017 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
82. CT. Commission de la transparence_Rapport d'activité_2018 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
83. CT A. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf. :2.
84. CEPS_Anne.T, CEPS_Anne.T. Rapports d'activité du CEPS_2018 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>
85. Ministère des Solidarités et de la Santé, DICOM_Jocelyne.M. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives->

presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en

86. Ministère des Solidarités et de la Santé, DICOM_Lisa.C. Médicaments rétrocedés - rétrocession [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>
87. HAS. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
88. Assurance Maladie. Médicaments [Internet]. 2020 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/nomenclatures-codage/medicaments>
89. LEEM. Prix [Internet]. 2019 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/prix>
90. HAS. Procédure d'évaluation anticipée - fast tracking [Internet]. 2019 [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf
91. HAS. Prises en charge dérogatoires, les avis et recommandations de la Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/prises-en-charge-derogatoires-les-avis-et-recommandations-de-la-commission-de-la-transparence
92. CT. ZYNTÉGLO [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149186/fr/zynteglo
93. Legifrance. Code de la santé publique - Article L5121-12-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A437A97202E40F6E5C284AB26DBE40A5.tplgfr34s_3?idArticle=LEGIARTI000041398154&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20200930
94. HAS. La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref
95. HAS. HAS - projet stratégique - publications institutionnelles [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1267546/fr/publications-institutionnelles
96. HAS. Commission Évaluation Économique et de Santé Publique [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
97. Assurance Maladie. La gouvernance de l'Assurance Maladie [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/notre-fonctionnement/gouvernance/gouvernance-assurance-maladie>

98. CEPS_Anne.T, CEPS_Anne.T. CEPS (Comité économique des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
99. Legifrance. Code de la santé publique - Article L601-2 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5BE0F918AB8BE7B508C9A30C41DD8FEC.tplgfr42s_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006693756&dateTexte=20190810&categorieLien=id#LEGIARTI000006693756
100. Legifrance. 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 (2e partie : Décrets en Conseil d'Etat) [Internet]. 94-568 juill 8, 1994. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=FFB9C7AC94EEA9E316BF576FFC C95FB2.tplgfr43s_2?cidTexte=JORFTEXT000000548364&dateTexte=19940710
101. ANSM. Autorisations Temporaires d'Utilisation_Avis aux demandeurs ANSM [Internet]. 2014 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU-de-medicaments-Nouvelles-dispositions-legislatives-et-reglementaires-Point-d-Information>
102. Ministère des Solidarités et de la Santé, DGOS & DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 11 août 2019]. 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>
103. Legifrance. LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 - Article 65 [Internet]. 2018-1203 déc 22, 2018. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=8F33A101ACB04F63AF41D08F823671C5.tplgfr42s_2?idArticle=JORFARTI000037847693&cidTexte=JORFTEXT000037847585&dateTexte=29990101&categorieLien=id
104. Legifrance. 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/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038940078&categorieLien=id>
105. Legifrance. 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/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039223488&categorieLien=id>
106. Legifrance. LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 - Article 44 [Internet]. 2019-1446 déc 24, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=0CD729071279018C480E0A>

107. ANSM. Actualité - L'ANSM publie son rapport d'activité 2019 - ANSM [Internet]. 2020 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-rapport-dactivite-2019>
108. Assemblée Nationale. N° 1297 - Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 [Internet]. 2018 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/projets/pl1297.asp>
109. ANSM. Centres régionaux de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)
110. AFMPS AF des M et des P de S. EudraVigilance [Internet]. 2012 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/5.Acc%C3%A8s%20%C3%A0%20EudraVigilance%2012%2008%2031.pdf>
111. ANSM, Mancel F. Autorisation Temporaire d'Utilisation. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8b4ff0c69a8f8d2aa1861f5fd1eca48c.pdf. 20 juin 2014;19.
112. ANSM. Comités scientifiques permanents - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/(offset)/0)
113. Legifrance. Code de la santé publique - Article R5121-77 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006914819&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040808>
114. Legifrance. Code de la santé publique - Article R5121-95 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006914840&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081222>
115. Ministère des Solidarités et de la Santé. Fiche sur les procédures relatifs à la prise en charge précoce de certains produits de santé_20191015 [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_externes_-_acces_precoce_151019.pdf
116. Ministère des Solidarités et de la Santé, DGOS & DSS. Note d'information interministérielle N° DGOS/PF4/DSS/1C/2019/73 du 02 avril 2019 relative à la mise en œuvre du codage de l'indication dans laquelle un médicament bénéficiant d'une prise en charge au titre d'une

autorisation temporaire d'utilisation ou du dispositif « post-ATU » est prescrit. [Internet]. 2019 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/04/cir_44493.pdf

117. Roche. Glossaire [Internet]. Innov'Asso. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.innovasso.fr/glossaire/>
118. HAS. Les avis et décisions concernant les prises en charge dérogatoires [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/les-avis-et-decisions-concernant-les-prises-en-charge-derogatoires
119. Legifrance. LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 - Article 97 [Internet]. 2016-1827 déc 23, 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=8F33A101ACB04F63AF41D08F823671C5.tplgfr42s_2?idArticle=JORFARTI000033680789&cidTexte=JORFTEXT000033680665&dateTexte=29990101&categorieLien=id
120. Legifrance. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-5-4 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037859322&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190301>
121. DGOS. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation - MERRI [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri>
122. Assemblée Nationale. N° 4072 - Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 [Internet]. 2016 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp>
123. ANSM. Rapport d'activité 2016_ANSM [Internet]. 2017 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-son-rapport-d-activite-2016-Point-d-Information>
124. Les Comptes de la Sécurité Sociale - septembre 2017. Disponible sur : https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2017/FICHE_ECLAIRAGE/CCSS-FICHE_ECLAIRAGE-SEPT_2017-EVOLUTION%20RECENTES%20DEPENSES%20MEDICAMENT%20SOUS%20ATU.pdf. sept 2017;4.
125. DREES. Les dépenses de santé en 2017 [Internet]. 2018 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns18.pdf>
126. Institut Montaigne. Innovation en santé : soignons nos talents [Internet]. Institut Montaigne. 2018 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/publications/innovation-en-sante-soignons-nos-talents>

127. AstraZeneca, Clinical Trials. A Phase II Open Label Randomised Comparative Multicentre Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Olaparib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin Alone in Patients With Platinum Sensitive Advanced Serous Ovarian Cancer [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01081951); 2020 juin [cité 28 juill 2020]. Report No.: NCT01081951. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01081951>
128. AstraZeneca, Clinical Trials. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy - SOLO-2 - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353>
129. AstraZeneca, Clinical Trials. Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. - SOLO-1 study - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986>
130. AstraZeneca, Clinical Trials. Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line - PAOLA-1 - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477644) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477644>
131. AstraZeneca, Clinical Trials. Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. - OlympiAD study - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622>
132. AstraZeneca, Clinical Trials. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer - OlympiA study - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823>
133. AstraZeneca, Clinical Trials. Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy - POLO study - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02184195) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02184195>
134. AstraZeneca, Clinical Trials. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study) - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987543) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987543>
135. AstraZeneca, Clinical Trials. Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer - PROpel study - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820) [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>
136. Commission Européenne. Public Health - European Commission_Lynparza [Internet]. Union Register of medicinal products. 2020 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>

137. ANSM. Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé_ANSM [Internet]. 2020 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64748533>
138. ANSM. Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé_ANSM [Internet]. 2020 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60058620>
139. AstraZeneca. Lynparza EPAR_Product Information_fr.pdf [Internet]. 2019 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_fr.pdf
140. HAS. CEESP Lynparza- Réunion du 11 février 2020 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161572/fr/ceesp-reunion-du-11-fevrier-2020
141. AstraZeneca. Annexes du Quality Review of Documents de Lynparza_anx_149608_fr.pdf [Internet]. 2020 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201103149608/anx_149608_fr.pdf
142. ANSM. LYNPARZA 100-150 mg, comprimé pelliculé - ATUc par extension d'indication SOLO-1 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule>
143. INCa. Les traitements des cancers de l'ovaire_INCa novembre 2010 [Internet]. 2010 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Points-cles>
144. Fondation ARC A pour la R sur le C. Supports d'information sur le cancer de l'ovaire | Fondation ARC [Internet]. 2013 [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/liste/support-information>
145. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 1 avr 2013;49(6):1374-403.
146. InfoCancer, ARCAGY-GINECO A de R sur les A notamment Gy. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer de l'ovaire - Maladie - Avant propos sur la maladie [Internet]. 2020 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/avant-propos.html/>
147. Orphanet. Orphanet: Classifications_Cancer de l'ovaire [Internet]. 2020 [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=FR&data_id=205&Disease_Disease_Classif_diseaseGroup=Tum eur-epitheliale-maligne-de-l-ovaire&PatId=22739&search=Disease_Classif_Simple&action=more&PatId_Search=22739&B ranchId=12845_13081_18123_18741_22739

148. EMA. Public summary of opinion on orphan designation Olaparib for the treatment of ovarian cancer. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/501-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-olaparib-treatment-ovarian-cancer_en.pdf. 3 mars 2015;4.
149. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. 2019 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: [/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir](#)
150. Médecine Sorbonne Université. Cancérologie - Niveau DCEM3_Cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.12.html>
151. OMS. Classification des tumeurs de l'ovaire (d'après OMS 2003). Disponible sur : http://oncologik.fr/uploads/files/Public_Public_ovaire_classif_OMS.pdf. 2003;3.
152. HAS. Règles de bonne pratique en genetique constitutionnelle à des fins médicales.pdf [Internet]. 2013 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf
153. InfoCancer, ARCAGY-GINECO A de R sur les A notamment Gy. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer de l'ovaire - Facteurs de risque - Les facteurs constitutionnels [Internet]. 2019 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/facteurs-de-risque/les-facteurs-constitutionnels.html/>
154. INCa. Développement du cancer de l'ovaire - Cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Developpement-du-cancer-de-l-ovaire>
155. INCa. Les stades du cancer - Cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-stades-du-cancer>
156. APHP APH de P. Référentiel Cancers de l'ovaire [Internet]. 2016 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/referentiels-cancers-du-sein-et-gynecologiques-pour-les-professionnels>
157. INCa. Les trois grades du cancer - Cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-trois-grades-du-cancer>
158. InfoCancer, ARCAGY-GINECO A de R sur les A notamment Gy. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer de l'ovaire - Symptômes & diagnostic - Les symptômes [Internet]. 2014 [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/symptomes-et-diagnostic/les-symptomes.html/>

159. Fondation ARC A pour la R sur le C. Cancers de l’ovaire : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. 2020 [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-ovaire/symptomes-diagnostic-cancer>
160. Wikipédia. Sensibilité et spécificité. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sensibilit%C3%A9_et_sp%C3%A9cificit%C3%A9&oldid=170732300
161. FRANCOGYN GF de R en CO et G. Thesaurus_Recommandations et Référentiels - Conduites à tenir devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire_Novembre 2019 [Internet]. 2019 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Thesaurus-Conduites-a-tenir-initiales-devant-des-patientes-atteintes-d-un-cancer-epithelial-de-l-ovaire2>
162. Radiologie Paris Ouest. Différence entre scanner et IRM - Radiologie Paris Ouest (RPO) [Internet]. 2020 [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.radiologieparisouest.com/irm/difference-scanner-irm/>
163. Société canadienne du cancer. Gonadotrophine chorionique humaine (HCG ou BHCG) - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/human-chorionic-gonadotropin-hcg-or-b-hcg/?region=qc>
164. Société canadienne du cancer. Alpha-fœtoprotéine (AFP) - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. 2020 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/alpha-fetoprotein-afp/?region=qc>
165. Laboratoire Vialle. Laboratoire Vialle - L’INHIBINE POSSIBLE MARQUEUR DES CANCERS OVARIENS CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES [Internet]. 2007 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://labovialle.com/archives/51-articles-parus-en-2008/68-linhibine-possible-marqueur-des-cancers-ovariens-chez-les-femmes-menopausees>
166. CNGOF CN des G et OF. Diagnostiquer une tumeur de l’ovaire [Internet]. 2016 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/26-ch19-201-212-9782294715518-T-ovaire.html>
167. docThom. Aide au diagnostic / Algorithme décisionnel / Arbre de décision [Internet]. Vocabulaire médical. 2019 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/346-aide-au-diagnostic-algorithme-decisionnel-arbre-de-decision>
168. FRANCOGYN GF de R en CO et G. Synthèse groupe travail INCa_Recommandations et Référentiels - Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire_Novembre 2019 [Internet]. 2019 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Conduites-a-tenir-initiales-devant-des-patientes-atteintes-d-un-cancer-epithelial-de-l-ovaire>

169. Selle F, Gladieff L, Morice P, Treilleux I, Hardy-Bessard AC, Classe JM, et al. Cancer de l’ovaire en première ligne Actualités chirurgicales et médicales. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/data/filemanager/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2019/St-Paul-de-Vence-2019-Cancer-Ovaire-1ere-ligne-Actualites-chirurgicales.pdf>. :30.
170. HAS. Cancer de l’ovaire - HAS [Internet]. 2010 [cité 31 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30_gm_k_ovaire_vd_2010-02-11_15-00-56_15.pdf
171. INCa. Cancers de l’ovaire_Du diagnostic au suivi [Internet]. 2019 [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/09/Cancers_ovaire_diagostic_suivi_mel_20190920.pdf
172. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. avr 2013;10(4):211-24.
173. Pautier P, Ferron G, Floquet A, Pomel C, Kalbacher E, Kurtz J-E, et al. Cancer de l’ovaire en rechute tardive. 2019;13.
174. ARCAGY-GINECO A de R sur les A notamment Gy. Introduction recommandations Saint-Paul de Vence-2016.pdf [Internet]. 2016 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/arcagy-organisation-et-recherche/assets/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/0-introduction-recommandations-saint-paul-de-vence-2016.pdf>
175. COLOMBA-BLAMEBLE E. Tour d’horizon des indications des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l’ovaire. In 2020. Disponible sur: <https://www.gyneco-online.com/cancerologie/tour-dhorizon-des-indications-des-inhibiteurs-de-parp-dans-le-cancer-de-lovaire>
176. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Genta S, Aglietta M, Sapino A, et al. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Recent Patents Anticancer Drug Discov*. 2018;13(4):392-410.
177. INCa. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019 [Internet]. 2019 [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/content/download/277829/3943703/file/Inhibiteurs_PARP_preconisation_pour_un_parcours_en_genetique_oncologique_mel_20191104.pdf
178. HAS. LYNPARZA (olaparib), inhibiteur de l’enzyme PARP_ACT gélule_3 juin 2015 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038097/fr/lynparza-olaparib-inhibiteur-de-l-enzyme-parp
179. HAS. Lynparza_Avis de la Commission de la Transparence du 12 décembre 2018 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2893483/fr/lynparza
180. Commission Européenne. Public Health - European Commission_Zejula [Internet]. Union Register of medicinal products. 2020 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1235.htm>

181. HAS. ZEJULA (niraparib), inhibiteur de PARP (poly-ADP ribose polymérase) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867845/fr/zejula-niraparib-inhibiteur-de-parp-poly-adp-ribose-polymerase
182. Commission Européenne. Public Health - European Commission_Rubraca [Internet]. Union Register of medicinal products. 2020 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1250.htm>
183. HAS. RUBRACA_Avis de la Commission de la Transparence du 9 octobre 2019 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3112630/fr/rubraca
184. HAS. LYNPARZA (olaparib), inhibiteur de l'enzyme PARP_ACT comprimé_cancer ovaire_SOLO 1 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135598/fr/lynparza
185. Netgen. Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2011 [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-296/Inhibiteurs-de-la-PARP-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>
186. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2011;22(2):268-79.
187. Amé J-C, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. août 2004;26(8):882-93.
188. Sun K, Mikule K, Wang Z, Poon G, Vaidyanathan A, Smith G, et al. A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models. *Oncotarget*. 14 déc 2018;9(98):37080-96.
189. EMA. Lynparza_CHMP assessment report on extension of marketing authorisation grouped with a variation_22 february 2018_SOLO-2 [Internet]. 2018 [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-e-par-assessment-report-extension_en.pdf
190. Chabanon RM, Postel-Vinay S. Inhibiteurs de PARP - Exploiter les défauts de réparation de l'ADN pour stimuler l'immunité anti-tumorale. *médecine/sciences*. 1 oct 2019;35(10):728-31.
191. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2654-63.
192. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 1 juin 2016;60:49-58.
193. AstraZeneca. Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer

Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 25 févr 2021]. Report No.: NCT01874353. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353>

194. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2017;18(9):1274-84.
195. Maeker É. Évaluation de l'indice de performance de l'OMS ou ECOG-PS. [Internet]. 2020 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.maeker.fr/fr/geriatrie/evaluations/oms>
196. RECIST [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://recist.eortc.org/>
197. EMA. RCP Lynparza_09/04/2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
198. EMA. Lynparza_CHMP assessment report on extension of marketing authorisation_29 april 2019_SOLO-1 [Internet]. 2019 [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf
199. AstraZeneca. SOLO-1_A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 14 avr 2021]. Report No.: NCT01844986. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986>
200. AstraZeneca. Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations_ATUc Solo 1 Lynparza [Internet]. 2019 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/7e5dc9ddeaeceb8f2f7200cfb6663eda.pdf
201. ANSM. Groupe de Travail Oncologie Hématologie_Lynparza comprimé Solo 1 [Internet]. 2018 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/8747bfe39f461e7f24a5bf99a8754988.pdf
202. ANSM. Compte-rendu séance 7 mars 2019_Commission évaluation initiale du rapport B/R pour ATUc Lynparza Solo 1 [Internet]. 2019 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/928b9b766ad0739178d94da4c12d1b66.pdf
203. AstraZeneca. Lettre à destination des professionnels de santé_ATUc par extension d'indication Lynparza [Internet]. 2019 [cité 14 août 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e9db7aafd18e3b04e566916f8538a44c.pdf

204. Bellier C, Gladieff L, Du FL, Tixidre CG, Berton-Rigaud D, Bonnard C, et al. 827P First real-life data on olaparib in 1st line (1stL) maintenance BRCA1/2 mutated epithelial ovarian cancer (EOC) in France: Descriptive analysis of 201 patients (pts) enrolled in the cohort temporary authorization for use (ATUc). Ann Oncol. 1 sept 2020;31:S623-4.
205. Legifrance. Arrêté du 5 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043235498?isAdvancedResult=&page=2&pageSize=10&query=LYNPARZA&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=all&typePagination=DEFAULT
206. Legifrance. Arrêté du 5 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043235486?isAdvancedResult=&page=2&pageSize=10&query=LYNPARZA&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=all&typePagination=DEFAULT
207. HCSP HC de la SP. L'innovation en Santé_HCSP. [cité 17 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjD6IvsuojqAhXExIUKHZprBMgQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2FTelecharger%3FNomFichier%3Dad391760.pdf&usg=AOvVaw1VAY7plLAE4HSc8bswz0Ei>
208. APM news. APMnews - Grâce aux ATU, la majorité des anticancéreux disponibles en France avant leur AMM européenne (étude) [Internet]. 2021 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=0&objet=366294>
209. LEEM. Le Leem relève les inflexions fortes du PLFSS [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/le-leem-releve-les-inflexions-fortes-du-plfss>
210. Gaillard L. L'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte : les enjeux du dispositif français d'accès précoce à l'innovation thérapeutique illustré à travers l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, immunothérapie à destination des patients atteints d'hémophilie A. 27 mai 2019;99.
211. Fondation ARC A pour la R sur le C. Cancers de l'ovaire : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. 2018 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-ovaire/traitement-cancer>
212. AFU AF d'Urologie. Douleurs sexuelles de l'homme et de la femme [Internet]. 2019 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/douleurs-sexuelles-de-lhomme-et-de-la-femme>
213. Staub A. Grands principes du traitement des cancers : le traitement médical. Disponible sur : http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/2015/Chimiotherapie_A_STAUB.pdf. 2015;45.

214. PharmacoMédicale. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. 2017 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
215. Fondation contre le Cancer. La chimiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-rapie>
216. Suzie D. Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie péritonéale de cytoréduction. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cadrage_chip.pdf. 2 avr 2020;32.
217. INCa. Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale - Chimiothérapie [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Chimiotherapie/Chimiotherapie-hyperthermique-intraperitoneale>
218. INCa. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie [Internet]. 2019 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie#toc-comment-fonctionne-la-chimioth-rapie->
219. ARCAGY-GINECO A de R sur les A notamment Gy. ARC - Brochure cancer OVAIRES - juillet 2018 Web.pdf [Internet]. 2018 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2018-11/ARC%20-%20Brochure%20cancer%20OVAIRES%20-%20juillet%202018%20Web.pdf>
220. Centre Léon Bérard. Une avancée dans les traitements des cancers de l'ovaire héréditaires | Centre Léon Bérard [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/institution/actualites/une-avancee-dans-les-traitements-des-cancers-de-lovaire-hereditaires>
221. Fondation contre le Cancer. Anti-angiogenèse | Fondation contre le Cancer [Internet]. 2020 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/traitements/anti-angiogenese>
222. Thibault de La Motte Rouge. Cancer de l'ovaire : place des anti-angiogéniques. janv 2010;4.
223. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. L'Ascite [Internet]. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/signes-symptomes/ascite.html>
224. Société canadienne du cancer. Pronostic et survie pour le cancer de l'ovaire - Société canadienne du [Internet]. www.cancer.ca. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/prognosis-and-survival/?region=on>
225. Voix des patients. Cancer de l'ovaire : de nouvelles recherches amènent un vent d'espoir [Internet]. Voix des patients. 2019 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur:

<https://www.voixdespatients.fr/cancer-de-lovaire-de-nouvelles-recherches-amenent-un-vent-despoir.html>

226. Mon cancer. Comment fonctionne l'immunothérapie anti-PD1/anti-PDL1 ? [Internet]. Mon cancer. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://mon-cancer.com/articles-blog/comment-fonctionne-limmunotherapie-anti-pd1-anti-pdl1/>
227. Inserm. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
228. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. MISE AU POINT. 2018;6.
229. Hospices civils de Lyon. Cancer de l'ovaire : les HCL à la pointe | Actualité HCL [Internet]. 2019 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/fr/cancer-de-lovaire-les-hcl-la-pointe>
230. Hospices Civils de Lyon. To Assess the Tolerance of Intraperitoneal (IP) Nivolumab After Extensive Debulking Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma, Through a Phase Ib/II Study Including Patients at 3 Dose-levels for Nivolumab [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 mai [cité 26 nov 2020]. Report No.: NCT03959761. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959761>
231. INCa. Médecine de précision : effets indésirables - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Effets-indesirables>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) .Kim-Uyen Céline NGUYEN.....

Déclare être pleinement conscient(e) 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 : 21102617.....

N° Thèse : 44.....

Nom et Prénom : NGUYEN Kim-Uyen Céline.....

Sujet : Réglementations européennes et françaises pour favoriser l'accès aux innovations
médicamenteuses : évolution du dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation
.....
.....

Tours, le : 11/06/2021.....

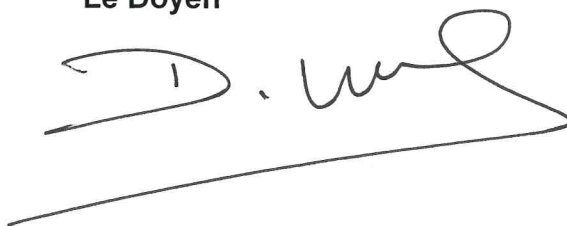
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Madame DOUZIECH-EYROLLES Laurence



Vu et Transmis :

Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : NGUYEN Kim-Uyen Céline

N° 44

TITRE DE LA THÈSE

Réglementations européennes et françaises pour favoriser l'accès aux innovations médicamenteuses : évolution du dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette thèse est l'occasion de présenter et de comprendre les différents enjeux et mécanismes d'arrivée sur les différents marchés, et notamment sur le marché remboursable, des innovations thérapeutiques pour lesquelles il y a un besoin thérapeutique non couvert reconnu.

Pour les Français, **la Santé**, au départ une qualité personnelle, devenue ensuite une attente sociale, pour finalement se transformer en une **responsabilité gouvernementale**, contribue considérablement à la **complexification de l'écosystème de santé français**. Face à l'émergence d'innovations thérapeutiques qui souvent justifient d'un prix onéreux, les laboratoires pharmaceutiques arguant d'un développement incertain et d'un investissement coûteux en termes de temps et de moyens, se pose alors la question d'une **refonte de notre système de santé** afin que ce dernier puisse être viable et pérenne dans le temps.

La question du « prix » de ces innovations thérapeutiques a fait émerger celle de leur « accès », pour lequel chaque partie prenante est confrontée à des enjeux spécifiques. Notre système de régulation doit en effet concilier des problématiques qui semblent à certains égards antagonistes. D'une part, **l'accès éthique des patients aux traitements** dans les meilleures conditions possibles : accès pour le plus grand nombre, de façon égalitaire sur l'ensemble du territoire, dans des délais raisonnables et en parfaite condition de sécurité. D'autre part, un **système de financement** qui est contraint et doit permettre d'inciter à l'innovation tout en **préservant notre système de santé solidaire**.

Tous ces enjeux expliquent en partie, les **délais d'accès au marché des médicaments longs en France**, en comparaison avec ses voisins européens. Au vu de ce contexte français où la disponibilité d'un médicament peut prendre un temps conséquent, il paraissait essentiel que la **réglementation française évolue** afin de réduire au maximum le délai de disponibilité sur le marché d'un médicament pour le bénéfice des patients ; et c'est ainsi qu'a été créé l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en 1994 en France, un dispositif ayant pour finalité de faciliter l'accès à l'innovation.

Cette thèse est donc l'occasion d'apprécier la **réorganisation en cours du système de santé français**. Une transformation qui s'exprime par une évolution de notre réglementation, outil de régulation qui permet d'encadrer les pratiques pour qu'elles soient équitables et justes pour tous, et qui de plus, par quintessence, est destinée à protéger les consommateurs, à savoir ici, les patients. C'est ainsi qu'il sera présenté tout au long de cette thèse, **l'évolution du dispositif d'ATU**, notamment avec la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2019 qui introduit les ATU de cohorte (ATUC) par extension d'indication, ouvrant plus largement le champ de ce dispositif réglementaire. Le propos sera alors illustré par le cas pratique de Lynparza®, première ATUC par extension d'indication, dans le traitement du cancer de l'ovaire.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte par extension d'indication – Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2019 – Accès précoce – Innovations médicamenteuses – Lynparza – Cancer de l'ovaire

JURY

PRÉSIDENT : Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES

MEMBRES :

Mme Margot DELPLANQUE : Directrice de thèse industrielle, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Affaires Réglementaires – Paris.

Mme Sara GHANBARY : Docteur en Pharmacie, Pharmacien Affaires Réglementaires, Galderma – Paris.

Mme Marion LEROY : Docteur en Pharmacie, Pharmacien en officine, Pharmacie Leroy Pascal – Thiron-Gardais.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 11/06/2021, à Tours.