

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 janvier 2014
Par Mme Rolland Marie**

**L'usage compassionnel en Europe et en France
Illustration : le crizotinib en ATU**

Membres du jury :

Président : Mr TARTAR André, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme PERROY Anne Catherine, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme DELIBES Alexandra, Docteur en pharmacie, Manager Affaires Réglementaires, PFIZER



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mm	AZAROUAL	Nathalie	Physique
e			
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mm	DELBAERE	Stéphanie	Physique
e			
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mm	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
e			
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie

Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mm	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
e			
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mm	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
e			
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mm	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
e			
Mm	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
e			
Mm	PAUMELLE- LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mm	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
e			
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mm	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
e			
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga	Pharmacologie
		Nicolas	
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie

M. ZANETTI Sébastien pharmaceutique
Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement Mme Perroy pour avoir accepté avec autant d'enthousiasme de me conseiller tout au long de cette thèse, pour vos conseils, votre disponibilité et vos encouragements.

Recevez, Mr Tartar, mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci Alexandra pour ton soutien et tes conseils en tant que manager chez Pfizer ainsi que pour avoir accepté de participer à cette thèse en faisant partie du jury.

Enfin, merci à ma famille, à mon époux, Michael, pour ton soutien toujours positif et tes encouragements au quotidien, et à mes enfants, Anaïa et Elliott, pour votre apparition dans nos vies.

Sommaire

Introduction	10
1ère partie : L'usage compassionnel en Europe	11
I. La réglementation.....	11
II. Les programmes d'usage compassionnel au sein de l'UE	12
II.1 Définitions et critères.....	12
II.2 Modalités de fonctionnement	14
III. Les limites du système européen	18
2ème partie : Les Autorisations Temporaires d'Utilisation : un dispositif français.....	21
I. Deux catégories d'ATU	22
I.1 Les ATU Nominatives.....	23
I.2. Les ATU de cohorte	26
I.3. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.....	29
II. Gestion de l'ATU	31
II.1 Point de vue sanitaire : gestion du rapport bénéfice risque.....	31
II.2 Les ATU du point de vue économique	37
III. Bilan des ATU.....	43
3ème partie : Illustration : le crizotinib en ATU.....	45
I. Le cancer du poumon.....	45
I.1 Epidémiologie du cancer du poumon	45
I.2 Caractéristiques et facteurs de risque	47
I.3 Diagnostic du cancer du poumon	47
I.4 Le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules.....	48
I.5 Prise en charge des cancers du poumon avancés : le développement des thérapies ciblées....	48
II. Le crizotinib.....	53
II.1 Le crizotinib en ATU Nominative.....	54
II.2. Le crizotinib en ATU de cohorte	61
II.3 La période de transition ATU après l'AMM.....	70
II.4 Le crizotinib, une histoire qui continue en ATU	71
Conclusion.....	72

Introduction

Pour les patients atteints de maladie grave, sans possibilité de traitement et ne pouvant entrer dans un essai clinique, le recours à l'usage compassionnel se justifie par l'accès à des thérapies innovantes ou non disponibles dans le pays concerné.

Au niveau européen, l'usage compassionnel a été introduit en 2004. Il s'agissait alors d'encadrer une pratique existant dans un certain nombre d'Etats membres de l'Union Européenne, dans le but notamment de garantir un accès harmonisé à l'innovation thérapeutique pour l'ensemble des patients de l'Union Européenne au travers de recommandations sur leurs conditions d'utilisation.

En France, les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont l'aboutissement de l'évolution de l'histoire du médicament et de son évaluation pharmaceutique et clinique. Depuis août 1994, un certain nombre de patients atteints de pathologies graves peuvent être traités par des médicaments ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). En effet, le statut des ATU permet, à titre exceptionnel et en dehors du cadre des essais cliniques, l'utilisation de médicaments sans AMM pour le traitement de maladies graves, en situation d'impasse thérapeutique et lorsque les données disponibles sur ce médicament suggèrent un bénéfice réel pour les patients.

Depuis, ce dispositif a évolué dans le temps afin de permettre les changements nécessaires à un encadrement satisfaisant de l'utilisation de ces médicaments de manière précoce, et ce jusque très récemment avec la loi Bertrand et le renforcement de ce statut.

Après avoir décrit les dispositions relatives à l'usage compassionnel existantes en Europe et en avoir fait un bilan (**1^{ère} partie**), ce document s'attachera à faire l'état des lieux du dispositif des ATU en France (**2^{ème} partie**). Ce système des ATU sera illustré par le cas particulier du crizotinib, médicament désormais autorisé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif (**3^{ème} partie**).

1ère partie : L'usage compassionnel en Europe

L'usage compassionnel, tel qu'envisagé par l'Europe, est un moyen de mettre à disposition des patients ayant un besoin médical non couvert, un médicament prometteur n'ayant pas encore reçu d'AMM.

En effet, un médicament ne peut être commercialisé en Europe qu'après avoir été autorisé¹. Cependant, il est parfois dans l'intérêt des patients d'avoir accès à un traitement avant son autorisation. Des programmes spécifiques d'usage compassionnel peuvent alors être mis en place pour les rendre accessibles dans des conditions définies.

Après avoir rappelé la réglementation applicable (I), nous aborderons les programmes d'usage compassionnel (II), puis analyserons les limites du système européen (III).

I. La réglementation

Dès 1989, une directive du Conseil de l'Union Européenne² a encadré l'utilisation de médicaments sans AMM pour un patient donné. Des précisions concernant cette utilisation ont ensuite été apportées par l'article 5 de la directive 2001/83/CE³ qui fournit un cadre légal pour l'implémentation de programmes nationaux.

Cette directive établit qu'un état membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, permettre l'utilisation de médicaments non autorisés pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, ces médicaments étant élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe. Il s'agit alors de traiter des patients de façon nominative uniquement.

L'usage compassionnel ("compassionate use") a été introduit au niveau européen en 2004, à l'occasion de la révision de la réglementation européenne.

Le Règlement n°726/2004⁴, préambule 33, énonce en effet qu' « afin de répondre notamment aux attentes légitimes des patients et de tenir compte de l'évolution de plus en plus rapide de la science et des thérapies, [...] il convient également de mettre en œuvre une approche commune, chaque fois que cela est possible, concernant les critères et les conditions de l'usage compassionnel de nouveaux médicaments prévus par les législations des États membres ».

L'article 83 du Règlement n° 726/2004 a ainsi introduit le cadre législatif pour la gestion de programmes compassionnels européens (cohorte), par dérogation à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, pour les médicaments éligibles à la procédure centralisée.

¹ Directive 2001/83/CE¹ Article 6

² Directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques

³ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain, Journal Officiel des Communautés européennes, 28 novembre 2001

⁴ 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, Journal Officiel de l'Union européenne, 30 avril 2004

Le règlement entend par « usage compassionnel », la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament éligible à la procédure centralisée, à un groupe de patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé et souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger.

En vue de la mise en œuvre de la procédure prévue par cet article, une ligne directrice a été élaborée en 2007 par le CHMP⁵ (Committee for Medicinal Products for Human Use), Comité des médicaments à usage humain de l'EMA (European Medicines Agency).

Cette ligne directrice précise notamment le champ d'application de la procédure, l'initialisation d'un avis du CHMP et la portée de cet avis ainsi que les mesures de transparence que l'EMA met en œuvre.

Les objectifs de cette réglementation étaient :

- de faciliter et améliorer l'accès des patients de l'Union Européenne aux programmes d'usage compassionnel,
- de favoriser une approche commune dans l'accès aux médicaments innovants en ce qui concerne les conditions d'utilisation, de distribution et la catégorie de patients visés,
- d'améliorer la transparence entre Etats membres en termes de mise à disposition des traitements.

II. Les programmes d'usage compassionnel au sein de l'UE

Les définitions et critères de l'usage compassionnel en Europe seront ici exposés (II.1) puis les modalités de fonctionnement précisées (II.2).

II.1 Définitions et critères

L'usage compassionnel correspond à la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament sous réserve du respect des critères suivants :

- **Médicament éligible à la procédure centralisée**, c'est-à-dire les catégories de médicaments suivantes:

Champ obligatoire :

- médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants : technologie de l'ADN recombinant ; expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ; méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux ;
- médicaments contenant une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes : SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnement immunitaires, maladies virales.
- Médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n°141/2000.

⁵ European Medicines Agency (EMA). Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n°726/2004, juillet 2007

Champ optionnel :

- médicaments qui contiennent une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la Communauté ;
 - médicaments pour lesquels le demandeur démontre qu'ils présentent une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément à la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.
- **Médicament ayant soit fait l'objet d'une demande d'AMM en procédure centralisée, soit étant en cours d'essais cliniques.**

Par conséquent sont exclus les médicaments qui ne sont pas éligibles à la procédure centralisée, ainsi que les médicaments ayant déjà été autorisés (quelque soit la procédure d'enregistrement : nationale, reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée) dans l'Etat membre où l'usage compassionnel est envisagé, même dans des conditions d'utilisation différentes ou pour une population cible différente de celle de l'AMM (usage hors AMM).

De plus, il est également important de distinguer l'usage compassionnel des essais cliniques, qui restent, d'un point de vue méthodologique, le seul moyen d'obtenir des informations fiables et interprétables en termes de données d'efficacité et de sécurité, informations essentielles dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Des données peuvent certes être collectées au cours de programmes d'usage compassionnel (notamment des données de sécurité), mais ces derniers n'ont pas pour objectif l'investigation et ne peuvent se substituer à la rigueur et aux objectifs d'un essai clinique. De ce fait, un programme compassionnel ne devrait pas ralentir ou empêcher la poursuite d'un programme de recherche clinique et les patients devraient toujours être orientés en priorité vers un essai clinique lorsque cela est possible.

- **Médicament destiné à un groupe de patients.**

L'usage pour un patient nommément désigné est ainsi exclu du champ de cette procédure et seule la cohorte de patients est retenue.

L'usage compassionnel pour un patient nommément désigné est toutefois prévu par l'article 5 de la Directive 2001/83/CE.

Cette notion de groupe peut être interprétée comme tout ensemble de patients, c'est-à-dire plus de 1 patient, qui bénéficierait d'un traitement dans une maladie spécifique.

- **Dans les cas de maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger.**

Le caractère sévère de la pathologie doit être justifié sur la base de données médicales et épidémiologiques objectives et quantifiables. Notamment, la définition des maladies chroniques et invalidantes devrait prendre en compte la morbidité associée ayant un impact important sur le quotidien des patients et pouvant progresser sans traitement.

- **Les patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante** par un médicament autorisé dans l'Union Européenne.

Les patients pour lesquels il n'existe pas d'option thérapeutique disponible ou qui ne répondent pas ou rechutent après des traitements disponibles ou pour lesquels il y a des contre-indications aux traitements actuels sont notamment concernés.

Le CHMP évaluera l'arsenal thérapeutique disponible pour ces patients et les raisons pour lesquelles il est considéré comme non satisfaisant pour le traitement de ces patients.

II.2 Modalités de fonctionnement

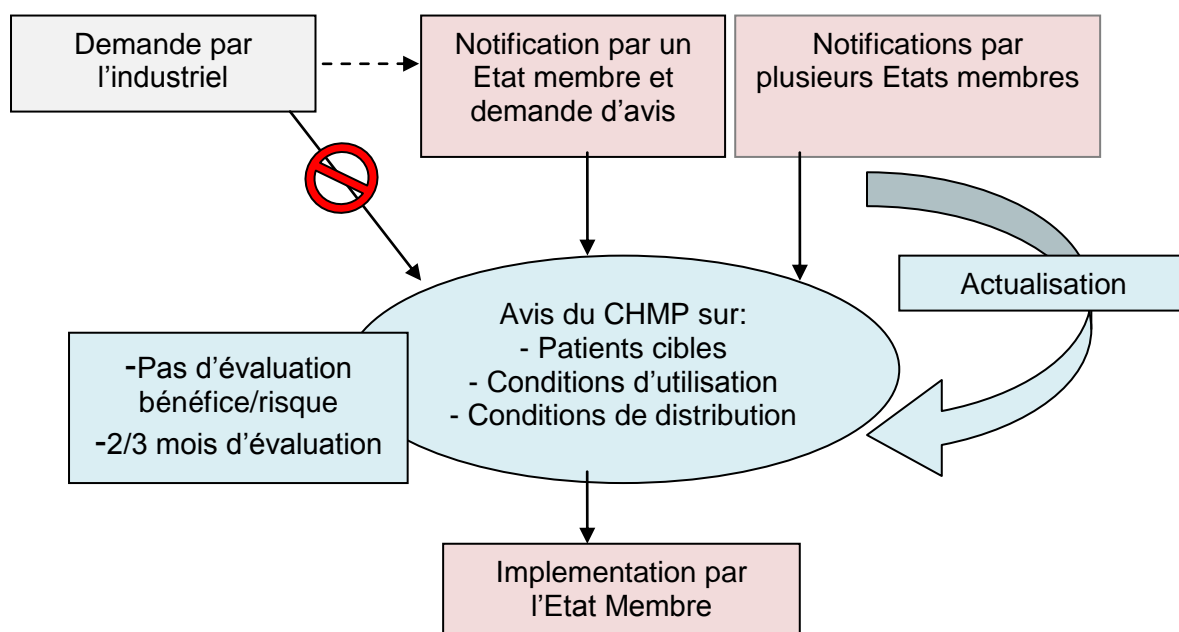
Nous envisagerons ici successivement les modalités d'initiation et demande d'un avis du CHMP (II.2.1), la documentation à fournir (II.2.2), les redevances (II.2.3), le contenu des avis du CHMP et les mesures de transparence (II.2.4), la portée de ces avis pour les états membres et les patients (II.2.5), les responsabilités en terme de pharmacovigilance (II.2.6) et enfin la situation pendant la période transitoire après obtention de l'AMM (II.2.7).

II.2.1- Initiation et demande d'un avis du CHMP

Lorsqu'un État membre envisage de rendre disponible un médicament en vue d'un usage compassionnel, il le notifie à l'Agence européenne des médicaments (EMA). La notification doit préciser si un avis du CHMP sur les conditions d'utilisation compassionnelle fait l'objet d'un intérêt.

Un laboratoire pharmaceutique ne peut pas contacter directement l'EMA pour demander un avis du CHMP. Il peut toutefois informer l'EMA d'une demande d'usage compassionnel dans un Etat membre ou d'un programme en cours. L'EMA pourra alors contacter l'Etat membre correspondant pour information uniquement.

Schéma 1:



II.2.2. Documentation à fournir

Les motifs pour l'évaluation d'une demande d'usage compassionnel se basent sur la volonté de mettre en œuvre une approche commune, chaque fois que cela est possible, concernant les critères et les conditions de l'usage compassionnel de nouveaux médicaments.

Ainsi, le CHMP vérifiera:

- le respect des critères encadrant la définition de l'usage compassionnel,
- qu'un Etat membre a notifié l'EMA et a demandé un avis du CHMP,
- en cas de notifications par différents Etats membres pour un même programme sans demande d'avis du CHMP, s'il est dans l'intérêt des patients de délivrer un avis.

Dès lors qu'il est estimé nécessaire de rendre un avis, l'industriel sera tenu informé par l'EMA.

Au moment de la notification de l'EMA, les Etats membres pourront parfois avoir déjà évalué les données collectées suite à une demande d'usage compassionnel. Quelque soit la situation, le CHMP utilisera toutes les données pertinentes fournies par l'Etat membre, ou disponibles dans le domaine public ainsi que toute évaluation par un Etat membre des données de qualité, sécurité et efficacité d'un médicament. La somme des informations disponibles peut dépendre du stade de développement d'un produit. Enfin, le CHMP peut contacter la firme afin de recueillir des données complémentaires.

La conformité aux critères définissant l'usage compassionnel doit notamment être justifiée.

Les données soumises doivent permettre une évaluation des conditions d'utilisation du médicament, pour la population ciblée, dans un contexte compassionnel.

Les preuves de l'efficacité peuvent être basées sur des résultats d'études de phase III (par exemple lorsque les demandes d'AMM et d'usage compassionnel se font en parallèle). Cependant, des présomptions de la promesse d'efficacité peuvent être acceptées si elles sont suffisamment fiables en se basant sur des résultats précoces d'essais exploratoires (par exemple essai de phase II non contrôlé). Toutes les données disponibles en termes de sécurité devront être fournies.

D'une façon générale, les études de toxicologie auront été menées et analysées et les études précoces de pharmacocinétique/pharmacodynamie auront également été menées. Cependant, il pourrait subsister des incertitudes quant aux meilleures modalités d'administration telles que la dose, la fréquence de l'administration et le profil de sécurité qui ne sont pas totalement établis.

II.2.3. Les redevances

Le montant des redevances pour les avis scientifiques relatifs à l'usage compassionnel s'élèvent à 137 300 euros⁶. Ces redevances pourront être déduites des redevances payables à l'EMA dans le cadre de la demande d'AMM pour le même médicament, s'il s'agit du même laboratoire.

⁶ European Medicines Agency (EMA). Rules for the implementation of Council Regulation n°297/95 on fees payable to the EMA and other measures EMA/MB/358554/2013, 4 août 2013.

II.2.4. Avis du CHMP et mesures de transparence

Lorsqu'un usage compassionnel est envisagé, le comité des médicaments à usage humain peut, après avoir consulté le fabricant (s'il n'y a pas de demande d'AMM en cours) ou le demandeur (si une demande d'AMM a été déposée), adopter des avis sur :

- les conditions d'utilisation : information destinée aux professionnels de santé sur comment administrer et utiliser le médicament de manière sûre et efficace, incluant des informations sur les propriétés cliniques, pharmacologiques et pharmaceutiques, ainsi que des informations sur la surveillance des patients.

- les conditions de distribution : elles ne sont pas décrites dans la législation pharmaceutique et sont ainsi interprétées comme les conditions ou les restrictions concernant la délivrance et l'utilisation de médicaments (conditions de prescription et délivrance, c'est-à-dire médicament soumis ou non à prescription médicale, prescription restreinte à certaines catégories de prescripteurs, ...)

- les patients cibles : correspond à la population restreinte (incluant des groupes d'âge) qui pourrait bénéficier du traitement en usage compassionnel

Les recommandations de l'EMA visent à standardiser les programmes d'usage compassionnel au sein de l'UE. Elles peuvent aussi aider à rendre les conditions d'existence d'un programme compassionnel plus claires.

Ces avis sont régulièrement mis à jour sur demande des Etats membres ou lorsque cela est jugé nécessaire par le CHMP sur la base des données fournies par les Etats membres ou les firmes (telles que de nouvelles informations de sécurité).

L'EMA tient à jour une liste des avis adoptés, qui sont publiés sur son site Internet.

Cette information est accessible via un registre comprenant les informations suivantes:

- l'Etat membre ayant notifié l'EMA
- le nom du médicament
- le principe actif
- le dosage et la forme pharmaceutique
- les conditions d'utilisation
- les conditions de distribution
- la population cible
- le nom et coordonnées de l'entreprise
- la date de l'avis du CHMP pour l'usage compassionnel
- la date de l'avis du CHMP et de la décision de la Commission Européenne pour l'AMM, le cas échéant

Les documents suivants sont également accessibles :

- avant l'AMM : le résumé de l'avis du CHMP pour l'usage compassionnel
- après l'AMM : l'EPAR et autres documents publiés par l'EMA sur son site.

II.2.5. Implémentation par un état membre et accès des patients aux programmes compassionnels

Les avis du CHMP ne sont pas contraignants pour les Etats membres, et l'implémentation de l'usage compassionnel reste de leur propre compétence. Cependant, ils doivent en tenir compte et ils sont valables pour toute notification ultérieure d'un Etat membre pour un même programme.

Ainsi, les recommandations de l'EMA complètent les législations nationales, elles ne les remplacent pas. Elles sont optionnelles et ne sont implémentées que par les pays qui souhaitent les utiliser pour leurs patients.

Les Etats membres coordonnent et implémentent les programmes d'usage compassionnel, et décident de façon indépendante comment et quand de tels programmes seront autorisés selon les législations nationales.

Un médecin souhaitant proposer un médicament non autorisé pour l'un de ses patients, devra contacter son agence nationale et suivre les procédures locales.

De façon générale, les médicaments non encore autorisés font l'objet d'essais cliniques, et le médecin devra toujours d'abord vérifier qu'il n'existe pas dans son pays un essai clinique auquel son patient serait éligible.

L'accès des patients aux innovations thérapeutiques va ainsi dépendre de l'état dans lequel il réside.

II.2.6. Pharmacovigilance

Les règles de pharmacovigilance encadrant les produits enregistrés par la procédure centralisée s'appliquent dès lors qu'un avis pour un usage compassionnel a été délivré par le CHMP.

II.2.7. Périodes transitoires

Dès lors qu'un avis a été rendu par le CHMP pour une demande d'AMM, l'avis pour usage compassionnel peut être mis à jour pour en tenir compte (par exemple, mise à jour des recommandations de sécurité). Suite à la délivrance de l'AMM, la mise à jour des avis sur l'usage compassionnel ne sont plus nécessaires et référence est faite à l'information publiée sur le site de l'EMA relative au produit enregistré.

Dans la mesure où un programme a été mis en place à titre d'usage compassionnel, le demandeur veille à ce que les patients qui y participent aient également accès au nouveau médicament pendant la période courant entre la délivrance de l'AMM et la mise sur le marché.

III. Les limites du système européen

Jusqu'à très récemment, seules deux notifications émanant d'états membres avaient donné lieu à un avis du CHMP pour usage compassionnel:

- Tamiflu® IV, oseltamivir, (F.Hoffmann-La Roche Ltd.), état notificateur : Finlande, avis du 20 janvier 2010, révision septembre 2011⁷
- Zanamivir IV (GlaxoSmithKline R&D Limited), état notificateur : Suède, avis du 18 février 2010, révision juin 2011⁸

Il est à noter que ces avis ont été rendus dans le contexte très particulier de l'épidémie de grippe A ou H1N1. Ces deux médicaments étaient déjà autorisés au sein de l'Union Européenne par voie orale (oseltamivir, Tamiflu®) et par voie inhalée (zanamivir, Relenza®). Les formes intraveineuses de ces médicaments ont été considérées comme issues de nouveaux développements et destinées à de nouvelles populations cibles.

En date du 24 octobre 2013, cette procédure rare a de nouveau été utilisée et un avis sur l'usage compassionnel de sofosbuvir pour les patients porteurs d'hépatite C chronique, avant ou après transplantation, a été rendu par le CHMP⁹. Cet avis fait suite à une demande de la Suède. Il s'agit ainsi de la 3ème fois que cette procédure est utilisée en Europe. En France, une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de Cohorte pour le sofosbuvir a été mise en place en octobre 2013.

La réglementation européenne souligne le besoin d'une approche commune en Europe concernant les critères pour l'usage compassionnel. L'EMA a un rôle à jouer dans cet objectif d'harmonisation.

Cependant, le système européen n'oblige pas les états membres à implémenter dans leur pays les programmes d'usage compassionnel. Ce système est non obligatoire et relève de la volonté des Etats membres, les systèmes nationaux existants étant maintenus.

En raison de cette nature non contraignante, il revient à chaque état membre de mettre en place sa propre réglementation pour l'introduction et l'implémentation des programmes d'usage compassionnel. Cette situation a conduit à un patchwork de réglementations nationales.

⁷ European Medicines Agency (EMA). Summary on compassionate use for Tamiflu IV, septembre 2011, http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500090250

⁸ European Medicines Agency (EMA). Summary on compassionate use for IV Zanamivir, juin 2011, http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500104028

⁹ European Medicines Agency (EMA). Press release 25 October 2013 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001932.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Programme	Union Européenne Usage compassionnel	
	Nominatif	Cohorte
Nombre de patients	Individuel	Groupe
Type de demande	Dépendant des législations nationales	Dépendant des législations nationales ; notification de l'EMA par les Etats Membres pour avis du CHMP
Evaluation	Dépendant des législations nationales	Dépendant des législations nationales ; EMA informée

Une étude a été conduite par l'ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) afin de déterminer s'il existe une approche commune en Europe¹⁰. La réglementation nationale et les pratiques de 10 pays européens (Autriche, Danemark, France, Allemagne, Hongrie, Irlande, Italie, Espagne, Suède et Royaume-Uni), couvrant environ 70% de la population, ont ainsi été passées en revue. Il en ressort, qu'à l'exception de la Hongrie, les 9 autres autorisent l'utilisation d'un médicament sans AMM, dans la plupart des cas pour un patient nommément désigné et sous la responsabilité du médecin prescripteur. Cependant il y aurait plus de différences que de similarités entre chacun de ces systèmes. Ces différences résulteraient du règlement européen qui n'est pas explicite et amène les états membre à avoir leur propre réglementation. Par exemple, le règlement européen ne décrit pas les aspects nécessaires pour obtenir une autorisation ni le processus d'autorisation, les responsabilités des médecins, des autorités nationales compétentes et des fabricants de médicaments sont ambiguës.

En d'autres termes, la réglementation européenne autorise l'usage compassionnel pour certains médicaments et contribue à son harmonisation mais elle ne suffit pas à garantir sa mise en œuvre.

De ce fait, ce système reposant sur les législations de chaque Etat membre, se pose alors la question de la garantie de l'équité d'accès à l'innovation thérapeutique pour chaque patient de l'Union Européenne selon le pays dans lequel il réside.

Un avis du CHMP ne peut être rendu que suite à la notification d'un Etat Membre, excluant la possibilité de notification, par exemple, par un groupe de patients ou de professionnels de santé.

Par ailleurs, le règlement ne prévoit ni contrainte ni incitation vis-à-vis des laboratoires à mettre à disposition des traitements dans le cadre de programmes d'usage compassionnel et ne prévoit pas non plus d'incitation vis-à-vis des états membres pour développer des systèmes garantissant l'accès à ces programmes aux patients.

¹⁰ Kate Whitfield et al. Compassionate use of interventions : results of a European network Clinical research Infrastructures Network (ECRIN° survey of ten European countries. *Trials* 2010, 11:104

Jusqu'à l'introduction de l'usage compassionnel au niveau européen en 2004, seuls 2 pays, la France dès 1994 et l'Italie, avaient introduit les programmes d'usage compassionnel dans leurs réglementations nationales¹¹.

Depuis, l'Allemagne a introduit sa propre réglementation en juillet 2010 et créé une procédure rapide pour l'établissement de programmes d'usage compassionnel. D'autres pays, comme les Pays-Bas, la Norvège, l'Espagne et l'Autriche ont également établi leur propre réglementation. Enfin, des pays comme le Royaume-Uni prévoient d'en établir une prochainement.

Les conditions strictes des règles nationales font que l'utilisation de médicaments non encore autorisés restera une exception. C'est la raison pour laquelle ces réglementations prennent du temps à se mettre en place. Mais il est souhaitable que d'autres pays de l'Union Européenne suivent ces exemples, afin que les patients souffrant de pathologies graves puissent avoir accès à des alternatives thérapeutiques prometteuses.

L'article 83 du règlement n°726/2004 constitue un premier pas, à l'échelle européenne, en faveur des patients en situation d'impasse thérapeutique, en offrant une reconnaissance et une vision unifiée de l'usage compassionnel d'un produit, sans avoir de caractère contraignant. Cependant, afin de répondre pleinement aux besoins des malades, la réglementation européenne devra être complétée notamment concernant le contenu du dossier de demande (nature des données cliniques disponibles) et le process d'évaluation (autorités compétentes, comités d'éthique), les rôles et responsabilités des médecins prescripteurs, des autorités compétentes, des laboratoires fabricants des médicaments, la procédure d'information des patients et de report aux autorités compétentes des données d'efficacité et de sécurité.

¹¹ Mussa Rahbari et Nuh N Rahbari. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. Bull World Health Organ; 1er mars 2011; 89(3): 163

2ème partie : Les Autorisations Temporaires d'Utilisation : un dispositif français

Rappel historique de la réglementation régissant le dispositif des ATU

En application de l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique, l'utilisation de spécialités pharmaceutiques en France ne bénéficiant pas d'AMM, en dehors du cadre des essais cliniques, est conditionnée par l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM).

En France, avant 1992, l'utilisation précoce de médicaments sans AMM, dits « d'usage compassionnel » n'avait pas de base législative. L'AMM est ainsi un préalable à toute utilisation en thérapeutique humaine d'une spécialité pharmaceutique.

Cependant, différentes dispositions permettaient de s'approvisionner, soit en médicaments importés, soit en médicaments en cours de développement clinique.

Devant la diversité et l'augmentation du nombre de ce type de produits, la nécessité de trouver un cadre réglementaire s'est imposée. Cette réflexion a conduit à la création d'un nouveau statut : les autorisations temporaires d'utilisations (ATU).

La réglementation relative aux ATU a ainsi été créée, en France, en 1994, par l'Agence du médicament.

Historiquement, c'est notamment dans l'infection à VIH que ce statut exceptionnel a d'abord trouvé son utilité. Le développement de la pandémie du sida dans les années 1980, et la nécessité d'encadrer au plus vite la mise à disposition aux patients de nouveaux principes actifs, a contribué à sa mise en place.

Ainsi, environ 3500 patients ont reçu la stavudine (D4T) et plus de 10 000 le 3TC, sous le régime des ATU dites de cohorte. De même, grâce aux ATU de cohorte des 3 antiprotéases, 12 000 patients ont pu bénéficier du saquinavir, de l'indinavir ou du ritonavir.

- Différentes lois et décrets se sont ainsi succédés, encadrant le régime des ATU en France :
- la loi n° 92-179 du 8 décembre 1992¹² et son décret d'application n°94-568¹³ du 8 juillet 1994 introduisant pour la première fois le statut des autorisations temporaires d'utilisation ;
- la loi n° 96-452 du 28 mai 1996¹⁴, distinguant deux types d'ATU : l'ATU de cohorte et l'ATU nominative, et son décret d'application n° 98-578 du 8 juillet 1998¹⁵ ;
- la loi n°2004-806 du 9 août 2004¹⁶ qui a introduit la notion de l'ATU nominative protocolisée ;
- et enfin la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011¹⁷ qui a renforcé le régime des ATU par son article 26 et son décret d'application du 18 janvier 2013¹⁸.

¹² Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant le livre V du Code de la Santé Publique et relative à la pharmacie et au médicament, Journal officiel de la République française du 11 décembre 1992.

¹³ 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, Journal officiel de la République française, 10 juillet 1994.

¹⁴ Loi n° 96- 452 du 28 mai 1996, portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, Journal officiel de la République française, 6 juillet 1996.

¹⁵ Décret n° 98-78 du 8 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, Journal officiel de la République française, 11 juillet 1998.

¹⁶ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Journal officiel de la République française, 11 août 2004.

Les apports de cette dernière loi concernent essentiellement les ATU nominatives pour lesquelles des conditions d'octroi ont été précisées. Ces nouvelles dispositions sont venues tenter de limiter notamment l'octroi des ATU nominatives et surtout éviter que de telles ATU soient accordées pour des médicaments dont aucun développement n'est poursuivi, médicaments ainsi destinés à rester sous le statut d'ATU *ad vitam aeternam*.

Après ce rappel historique de la réglementation régissant le dispositif des ATU, étudions les deux catégories d'ATU (I), avant d'examiner la question de la gestion d'une ATU (II), enfin nous ferons un bilan de ces ATU (III).

I. Deux catégories d'ATU

Les ATU concernent, à titre exceptionnel, certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie¹⁹ :

- L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé (ATU de cohorte),
- Ces médicaments sont prescrits sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques (ATU nominative).

L'utilisation de spécialités soumises à ATU ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas d'objectif d'investigation.

La décision d'ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques, seuls destinés à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. En effet, seuls les essais cliniques permettent de recueillir des données fiables notamment en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi, d'interactions médicamenteuses, de stratégies thérapeutiques, tout en autorisant l'accessibilité aux médicaments sans AMM.

Les situations pour lesquelles les médicaments ne peuvent être soumis à une ATU sont les suivantes:

- les poursuites de traitement en fin d'essai clinique qui doivent faire l'objet d'un amendement au protocole initial,
- l'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France dans une indication autre que celle(s) prévue(s) dans son AMM : cette utilisation hors AMM relève de la responsabilité du prescripteur,
- l'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France mais non commercialisé en France (autorisation d'importation éventuelle),
- l'utilisation d'une préparation hospitalière ou magistrale réalisée après déconditionnement d'une spécialité ne disposant pas d'AMM en France,
- les médicaments soumis à autorisation d'importation.

¹⁷ Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé Journal officiel de la République française 30 décembre 2011

¹⁸ Décret n° 2013-66 du 18 janvier 2013 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments publié au JORF du 2 janvier 2013

¹⁹ Article L5121-12 du Code de la Santé publique

Le directeur général de l'ANSM peut prendre la décision de modifier, suspendre ou retirer une ATU pour des motifs de santé publique ou si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies.

L'annexe 1 propose également une comparaison entre ATU nominative et ATU de cohorte.

Abordons maintenant spécifiquement les ATU nominatives (I.1) et les ATU de cohorte (I.2), avant d'envisager les Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (I.3).

I.1 Les ATU Nominatives

L'ATU nominative est délivrée pour un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient et que son efficacité et sa sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Les demandes d'ATU nominatives sont initiées par le médecin prescripteur qui sera le titulaire de l'ATU nominative. Chaque demande est étudiée au cas par cas par les experts de l'ANSM.

Une demande d'ATU nominative n'est recevable que si l'une des conditions suivantes est remplie²⁰ :

- Le médicament a fait l'objet d'une demande d'ATU de cohorte;
- Le médicament a fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM);
- Des essais cliniques sont conduits en France ou une demande d'essai clinique a été déposée;
- Le titulaire des droits d'exploitation s'engage à déposer, dans un délai déterminé par l'agence, une demande d'AMM ou d'ATU de cohorte.

Par dérogation, une ATU nominative peut être accordée dans l'un des cas suivants:

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

A l'exception de celles accordées selon les conditions dérogatoires, les ATU nominatives sont subordonnées à la conclusion, entre l'agence et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) concernant l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament ainsi autorisé.

Pour les médicaments autorisés en ATU nominative à titre dérogatoire, les prescripteurs transmettent à l'agence, à l'expiration de l'autorisation et, le cas échéant, à l'occasion de chaque renouvellement, des données de suivi des patients traités. La nature de ces données est précisée par l'autorisation.

Ces autorisations peuvent également être subordonnées par l'ANSM à la mise en place d'un PUT.

²⁰ Article L5121-12 du Code de la Santé publique

Faisant suite à cette introduction, nous détaillerons tout d'abord dans ce chapitre le contenu du dossier de demande d'ATU nominative (I.1.1), puis l'évaluation de ces ATU par l'ANSM (I.1.2), les décisions de l'ANSM (I.1.3) et les modalités de renouvellement (1.1.4).

I.1.1 Dossier de demande d'ATU nominative

Les demandes d'ATU nominatives²¹ sont effectuées à l'aide du formulaire Cerfa n°10058 03 (voir modèle Annexe 2) disponible sur le site Internet de l'ANSM.

Elles comportent notamment des informations concernant le traitement prévu (nom du médicament, forme, dosage, posologie, durée de traitement), le patient (initiales des nom et prénom, sexe, âge), l'indication exacte et la justification de la demande (histoire clinique et traitements antérieurs).

Le médecin prescripteur s'engage également à informer le patient sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation et à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.

Ce formulaire doit être rempli, daté et signé par le médecin prescripteur et complété par le pharmacien d'établissement de santé.

Dans le cas où toute l'information pertinente pour l'instruction de la demande ne peut être transcrite sur le formulaire Cerfa, un ou des documents séparés sont joints.

Lorsque des informations complémentaires sont requises par l'ANSM, celles-ci sont adressées dans les meilleurs délais en y joignant si possible la copie du formulaire Cerfa de demande initiale.

I.1.2 Evaluation par l'ANSM

L'évaluation d'une demande d'ATU nominative se fait par des évaluateurs de la direction produit concernée de l'ANSM, éventuellement assistés d'experts. La procédure d'évaluation diffère selon que le médicament a déjà fait l'objet d'une évaluation par l'ANSM ou non.

1ère évaluation d'un médicament

Pour l'instruction des demandes d'ATU nominatives, hormis celles instruites à titre dérogatoire, le directeur général de l'agence demande au titulaire des droits d'exploitation du médicament concerné de lui transmettre les documents attestant que ce médicament a fait l'objet soit:

- 1° D'une demande d'ATU de cohorte;
- 2° D'une demande d'AMM;
- 3° D'une demande d'essais thérapeutiques ou l'attestation que des essais thérapeutiques sont conduits en France pour le médicament considéré;
- 4° De l'engagement du titulaire des droits d'exploitation à déposer, dans un délai approuvé par l'agence, une des demandes mentionnées aux 1° et 2°.

L'évaluation porte sur le médicament, sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi et son efficacité dans l'indication revendiquée dans la demande d'ATU, ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique.

²¹ Art. R. 5121-69 du Code de la Santé publique

L'ANSM appuie son évaluation sur un dossier dont elle a fait la demande au titulaire des droits d'exploitation du médicament pour lequel est demandée une ATU et comportant notamment:

- Le statut du médicament à l'étranger et, le cas échéant, la copie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) autorisé à l'étranger ;
- toute information disponible relative à la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi (bibliographie, brochure pour l'investigateur, dossier du médicament expérimental, PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) le cas échéant...);
- la liste des essais cliniques en cours et programmés en France et à l'étranger.

Sauf si l'ATU a été délivrée à titre dérogatoire, l'ANSM demande également un projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) qui fixera les modalités d'utilisation du médicament en ATU nominative et de surveillance des patients*.

L'ANSM demande également au laboratoire de confirmer la disponibilité et le coût du produit dans le cadre d'ATU nominatives, ainsi que le nom et l'adresse du laboratoire fabricant et expéditeur.

Le médecin prescripteur demandant une ATU peut également, à la demande de l'ANSM, fournir une bibliographie justifiant sa demande d'ATU.

Médicaments déjà évalués

Dans le cas où l'ANSM a déjà délivré une ATU nominative, l'évaluation porte alors sur le rapport bénéfice/risque pour le patient, en tenant compte des essais cliniques actuellement menés.

Délais d'évaluation

Les délais de réponse de l'ANSM aux demandes d'ATU sont fonction, d'une part de l'urgence thérapeutique et, d'autre part du niveau de connaissance de l'ANSM sur le médicament. Lorsque le médicament a déjà été évalué par l'ANSM, la décision est rapide, généralement de l'ordre de 24 à 48 heures.

Lorsque le médicament n'a jamais été évalué, le délai de réponse tient compte du délai de constitution du dossier et de son évaluation.

1.1.3 Décisions de l'ANSM

Octroi d'ATU nominative²²

L'ATU accordée reprend notamment les informations suivantes:

- nom du médicament,
- coordonnées du prescripteur,
- initiales du patient,
- durée du traitement,
- coordonnées de la pharmacie d'établissement de santé.

L'ATU est adressée par fax au pharmacien qui en informe le prescripteur et par courrier au prescripteur. Le prescripteur est informé, le cas échéant, qu'il est tenu de mettre en œuvre le PUT qui est disponible sur le site internet de l'agence.

* voir chapitre I.3 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

²² Art. R. 5121-71-2 du Code de la Santé publique

La liste des médicaments pour lesquelles des ATU nominatives ont été délivrées sur une période donnée est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

Refus d'ATU nominative

L'ATU peut être refusée pour les raisons suivantes:

- existence d'alternative thérapeutique ayant une AMM en France et disponible sur le marché,
- et/ou absence d'éléments convaincants suggérant un bénéfice pour le patient,
- et/ou utilisation demandée dans un objectif d'investigation
- et/ou inclusion possible dans un essai clinique en cours.

Le refus est adressé par fax au pharmacien qui en informe le prescripteur et par courrier recommandé avec avis de réception au prescripteur.

Cette décision peut faire l'objet d'un recours gracieux auprès du Directeur Général de l'ANSM et/ou d'un recours contentieux auprès du tribunal administratif compétent, dans un délai de 2 mois à compter de la date de notification.

1.1.4 Renouvellement d'ATU nominative

La durée de l'ATU nominative est précisée sur l'autorisation. Elle correspond à la durée du traitement et ne peut dépasser un an.

En cas de nécessité de prolongation du traitement, un renouvellement²³ d'ATU est demandé à l'ANSM.

Cette demande se fait selon les mêmes modalités que la demande initiale en mentionnant la nature de la demande (renouvellement) et le numéro de l'ATU précédente ainsi que toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament justifiant la poursuite du traitement du patient.

1.2. Les ATU de cohorte

L'ATU de cohorte, concerne un groupe ou sous-groupe de patients traités et suivis suivant des critères parfaitement définis dans un PUT.

Elle concerne des médicaments pour lesquels l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé.

Les dispositifs des ATU nominatives et de l'ATU de cohorte peuvent, pour un même médicament, être successifs ou coexister.

Après cette définition de l'ATU de cohorte, détaillons dans une première partie le dossier de demande d'ATU de cohorte (**1.2.1**), puis nous verrons dans une deuxième partie les modalités d'évaluation des demandes d'ATU de cohorte (**1.2.2**) et dans une troisième partie la durée de l'ATU de cohorte et son renouvellement (**1.2.3**).

²³ Art. R. 5121-74 du Code de la Santé publique

1.2.1 Dossier de demande d'ATU de cohorte

Les demandes d'ATU de cohorte sont effectuées auprès de l'ANSM par le titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet de l'ATU de cohorte ou par son mandataire.

Une demande d'ATU de cohorte peut être déposée :

- soit de façon simultanée à une demande d'AMM ;
- soit en amont d'un dépôt de demande d'AMM, sous réserve d'un engagement à un dépôt ultérieur d'une demande d'AMM.

Le dossier de demande comprend :

- **La demande d'ATU de cohorte**²⁴

Elle est réalisée sur le formulaire de demande conforme au modèle type (voir annexe 3), qui comprend notamment : les motifs de la demande au regard de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, l'engagement à déposer une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt.

- **Un dossier administratif** contenant :

- le cas échéant, la copie de la demande d'AMM,
- le projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice d'information des patients et d'étiquetage rédigés en français,
- le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français,
- les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours avec leur état d'avancement et les recherches programmées dans la même pathologie en France ou à l'étranger, l'identité du ou des investigateurs principaux en France et la désignation du ou des lieux de recherche concernés,
- lorsque le médicament est autorisé à l'étranger : la copie de l'autorisation délivrée par l'autorité compétente concernée, la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant, le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent et la date prévue de soumission des PSURs suivants,
- le cas échéant, la désignation européenne de « médicament orphelin »,
- toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger (« utilisation compassionnelle » ou « expanded access program... »),
- la copie de(s) avis scientifique(s) délivré(s) par l'ANSM, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen, le cas échéant,
- le nombre estimé de patients en France concernés par la demande.

- **Un dossier relatif au médicament**

Le dossier contient toutes les données pharmaceutiques et pharmaco-toxico-cliniques disponibles au moment de la demande (même si les études sont en cours).

Le format du dossier doit être le plus proche possible de celui requis pour les dossiers d'AMM:

- résumé du dossier comprenant les rapports d'experts si disponibles,
- données chimiques, biologiques, pharmaceutiques,
- données précliniques et pharmacologiques,
- données cliniques.

²⁴ Art. R. 5121-68 du Code de la Santé publique

Le cas échéant, le dossier du médicament peut être présenté sous le format du dossier du médicament expérimental actualisé.

Le dossier, rédigé en français ou en anglais, doit être présenté sous forme de document papier relié ou sous format électronique.

Après dépôt de la demande, l'ANSM notifie au demandeur la date de réception du dossier et le numéro qui lui est attribué. Si le dossier n'est pas complet, elle lui notifie la liste des documents manquants. L'instruction ne débute que lorsque le dossier est recevable, c'est-à-dire complet.

1.2.2 Evaluation des demandes d'ATU de cohorte

L'évaluation porte notamment sur la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée, le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, le projet de résumé des caractéristiques du produit, de notice d'information destinée au patient et d'étiquetage, les conditions de prescription et de délivrance ainsi que l'absence d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français.

Chaque demande d'ATU de cohorte fait l'objet d'un avis de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque de l'ANSM, les décisions d'octroi ou de refus étant adoptées par le directeur général de l'agence.

L'ATU de cohorte est accordée dans une indication précise qui doit être respectée.

Elle est accompagnée²⁵ :

- du résumé des caractéristiques du produit,
- de la notice d'information destinée au patient,
- de l'étiquetage,
- du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ANSM fixe la périodicité du rapport périodique de synthèse*.

Un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) peut, le cas échéant, être désigné par l'ANSM, pour assurer le suivi national des effets indésirables liés au médicament.

La liste des médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte ainsi que le RCP et la notice d'information destinée au patient sont diffusés sur le site Internet de l'ANSM²⁶.

1.2.3 Durée de l'ATU de cohorte et renouvellement

L'ATU de cohorte est accordée pour une durée d'un an²⁷ et peut être éventuellement renouvelée²⁸.

La demande de renouvellement, déposée de préférence 2 mois avant l'échéance de l'ATU, fait l'objet d'un avis de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque de l'ANSM.

²⁵ Art. R. 5121-71-1 du Code de la Santé publique

* voir chapitre I.3 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

²⁶ Art. R. 5121-73 du Code de la Santé publique

²⁷ Art. R. 5121-71-1 du Code de la Santé publique

²⁸ Art. R. 5121-74 du Code de la Santé publique

Le dossier de demande comporte:

- un formulaire spécifique de demande de renouvellement de l'ATU (voir annexe 4) mentionnant notamment la justification de la poursuite de l'ATU au regard des critères mentionnés à l'article L. 5121-12 et le cas échéant, un renouvellement de l'engagement du titulaire à demander une AMM et la date prévue de ce dépôt,
- la copie de la demande d'AMM, le cas échéant,
- lorsque le médicament a été autorisé à l'étranger pendant la période précédente : la copie de cette autorisation délivrée par l'autorité compétente, la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant, le dernier PSUR ou document équivalent,
- le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations prévu pour la période à venir, rédigé en français et, le cas échéant, faisant apparaître les modifications demandées et leur justification sur courrier joint,
- en cas de modifications souhaitées, les projets rédigés en français de : résumé des caractéristiques du produit, la notice d'information destinée au patient, l'étiquetage, et toute information justifiant les modifications demandées,
- recherches biomédicales : les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie, pour ce qui concerne les recherches menées en France : l'identité du ou des investigateurs principaux en France, la désignation du ou des lieux de recherche concernés et l'état d'avancement de ces essais,
- la copie de la désignation « médicament orphelin », obtenue pendant la période précédente, le cas échéant,
- la copie de tout avis scientifique rendu au demandeur sur le médicament pendant la période précédente, par l'ANSM, l'EMA ou toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen, le cas échéant,
- toute nouvelle information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans un autre pays,
- un dossier comprenant toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'ATU précédente sur le médicament et les conséquences sur son utilisation,
- le dernier rapport périodique de synthèse élaboré pendant la période d'ATU précédente et une analyse concise de l'ensemble des rapports,
- un exemplaire des résumés des rapports périodiques de synthèse transmis par le titulaire de l'ATU aux personnes concernées, avec les dates de transmission.

I.3. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Les ATU peuvent être subordonnées à la conclusion, entre l'agence et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations²⁹ (PUT) concernant l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament ainsi autorisé.

L'établissement d'un PUT est obligatoire pour les ATU de cohorte et, depuis la loi du 29 décembre 2011, pour les ATU nominatives, à l'exception de celles accordées à titre dérogatoire.

Le PUT est élaboré par le titulaire des droits d'exploitation du médicament en étroite collaboration avec l'ANSM.

Les objectifs de ce protocole sont :

- d'apporter aux prescripteurs toute information pertinente sur le médicament et son utilisation,
- d'organiser la surveillance des patients,

²⁹ Art. R. 5121-70 du Code de la Santé publique

- de recueillir des informations relatives à l'utilisation réelle du médicament et à la pharmacovigilance, en vue de l'élaboration et de la transmission à l'ANSM d'un rapport de synthèse.

Il est à noter que la loi Bertrand prévoit, pour les ATU nominatives accordées à titre dérogatoire et donc non concernées par l'établissement d'un PUT de façon obligatoire, que les prescripteurs transmettent à l'agence, à l'expiration de l'autorisation et, le cas échéant, à l'occasion de chaque renouvellement, des données de suivi des patients traités. La nature de ces données est précisée par l'autorisation. Il est également possible qu'un PUT soit demandé pour ces ATU.

Après avoir décrit le contenu d'un PUT (**I.3.1**), nous verrons ce que sont les rapports de synthèse dans le cadre d'ATU soumises à un PUT (**I.3.2**).

I.3.1 Contenu du PUT

Les protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations comportent :

- un rappel des principes généraux de l'ATU,
- le résumé des caractéristiques du produit du médicament en ATU de cohorte ou Note d'intérêt thérapeutique pour les ATU nominatives,
- les modalités pratiques d'utilisation, de prescription et de délivrance du médicament,
- les modalités d'information des patients (note d'information des patients),
- les modalités de surveillance des patients,
- les modalités de recueil par les prescripteurs (y compris des fiches d'initiation de traitement et de suivi) puis par le titulaire ou l'exploitant de l'ATU de cohorte ou le titulaire des droits d'exploitation du médicament en ATU nominative, des informations relatives au suivi des patients (notamment les caractéristiques des patients traités, l'utilisation effective du médicament, les effets indésirables),
- les obligations/dispositions en matière de pharmacovigilance à mettre en œuvre,
- les modalités d'établissement des rapports périodiques de synthèse par le titulaire de l'ATU,
- les modalités de diffusion du résumé de ces rapports périodiques de synthèse aux partenaires concernés.

Après validation par l'ANSM, le PUT est publié sur le site internet de l'ANSM³⁰.

I.3.2 Rapports de synthèse dans le cadre d'ATU soumises à un PUT

Les rapports de synthèse³¹ (voir modèle de rédaction, annexe 5) ont pour objectif de donner un descriptif de l'ensemble des données collectées au cours de l'ATU relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi ainsi que toute information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

Ces rapports contiennent notamment:

- des données actualisées sur le statut du produit à l'étranger : demande d'AMM, AMM, désignation « médicament orphelin » le cas échéant,
- une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du protocole, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité

³⁰ Art. R. 5121-73 du Code de la Santé publique

³¹ Art. R. 5121-73-1 du Code de la Santé publique

d'emploi ainsi que toute information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament,

- une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

Ils sont adressés par l'entreprise exploitant le médicament à l'ANSM et au CRPV responsable du suivi national, le cas échéant, selon une périodicité fixée par l'ANSM et déterminée dans le PUT.

Un résumé de ces rapports, une fois validé par l'ANSM, est adressé par l'exploitant du médicament en ATU aux prescripteurs et pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des Centres Antipoison pour information. Il est également publié sur le site de l'ANSM³².

II. Gestion de l'ATU

Après cette première partie traitant des deux catégories d'ATU, étudions dans cette deuxième partie la gestion de l'ATU du point de vue sanitaire (II.1) puis la gestion de l'ATU du point de vue économique (II.2)

II.1 Point de vue sanitaire : gestion du rapport bénéfice risque

Dans ce chapitre, nous serons amenés à détailler successivement les rôles du médecin prescripteur (II.1.1), du pharmacien de l'établissement de santé (II.1.2), du laboratoire exploitant le médicament (II.1.3) et enfin la pharmacovigilance des médicaments en ATU (II.1.4).

II.1.1 Rôle du médecin prescripteur

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée), et si possible son médecin traitant, doit être informé par le prescripteur:

- de l'absence d'alternative thérapeutique,
- des modalités de mise à disposition exceptionnelle du médicament,
- des caractéristiques du médicament (notamment les risques encourus, les contraintes, les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament),
- des modalités de surveillance dont il fait l'objet.

La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical du patient.

Le prescripteur doit également:

- assurer une surveillance des patients traités,
- respecter les exigences de pharmacovigilance*,
- informer le pharmacien de son établissement de santé du déroulement du traitement des patients par le médicament dans le cadre de l'ATU,
- répondre à toute demande d'information émanant de l'ANSM dans le cas d'ATU nominative.

Dans le cas où un PUT a été mis en place, les patients sont également informés que le prescripteur recueillera des données concernant leur traitement et que ces données seront transmises au titulaire de l'ATU de cohorte et à l'ANSM et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « informatique et libertés », le patient peut à tout moment user de son droit de rectification de ces informations.

³² Art. R. 5121-73 du Code de la Santé publique

* voir chapitre II.1.4 Pharmacovigilance des médicaments en ATU

Une note d'information, disponible dans le PUT, est remise au patient, son représentant légal, ou la personne de confiance qu'il a désignée, accompagnée d'explications orales du prescripteur. Une notice d'information destinée au patient est également disponible dans chaque boîte de médicament.

De plus, le prescripteur devra:

- respecter l'ensemble des conditions d'utilisation décrites dans le RCP et le PUT ;
- assurer le recueil et la transmission des informations recueillies au laboratoire exploitant le médicament en ATU selon les modalités décrites dans le PUT ;
- signaler tout arrêt de traitement et les raisons de cette interruption au pharmacien de l'établissement de santé concerné et au laboratoire exploitant le médicament;

II.1.2 Rôle du pharmacien de l'établissement de santé

Dans le cas des ATU nominatives, le pharmacien adresse la demande d'ATU nominative à l'ANSM. Le cas échéant, il recueille les compléments d'information demandés par l'ANSM. A réception de l'ATU, il en informe le prescripteur et lui transmet, le cas échéant, une copie des courriers joints par l'ANSM.

Dans tous les cas (ATU nominative ou de cohorte), il commande, importe le cas échéant, réceptionne, dispense le médicament et gère les stocks.

Le pharmacien respecte de plus les exigences de pharmacovigilance.

Dans les cas où un PUT a été mis en place, le pharmacien de l'établissement de santé:

- prend connaissance et veille au respect du PUT ;
- s'assure qu'il détient toutes les informations relatives au traitement des patients par le médicament en ATU dans son établissement.

II.1.3 Rôle du laboratoire exploitant le médicament

Dans le cas des ATU nominatives, le laboratoire peut refuser une ATU. Dans ce cas, il doit en informer par fax l'ANSM, le prescripteur et le pharmacien de sa décision ainsi que des raisons qui l'ont motivée.

Le laboratoire distribue le médicament en ATU (nominative ou de cohorte) à la pharmacie à usage intérieur ou à la structure autorisée.

Le cas échéant, il met en place un PUT élaboré en collaboration avec l'ANSM* et le diffuse aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés, aux CRPV et aux Centres Antipoison. Il s'assure de sa mise en place, contrôle pour chaque patient le respect des critères d'inclusion définis dans le PUT et dans le RCP et il recueille les données transmises par les prescripteurs et les pharmaciens et les analyse.

Il établit un rapport de synthèse comportant l'analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du PUT, puis diffuse aux prescripteurs, aux pharmaciens dispensateurs et à l'ensemble des CRPV et des Centres Antipoison un résumé de ce rapport, une fois validé par l'ANSM.

* voir chapitre I.3 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Le titulaire des droits d'exploitation du médicament transmet sans délai à l'ANSM, en en signalant la portée, toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament : interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est disponible, résultats de toutes les études, en particulier des études de sécurité et d'efficacité, qu'ils soient favorables ou défavorables.

Les données relatives à l'efficacité ainsi transmises concernent l'indication mentionnée dans l'autorisation, alors que les données relatives à la sécurité concernent toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation

Le laboratoire ne peut diffuser d'information relative au médicament en ATU qu'après relecture de l'ANSM.

Le laboratoire applique également les dispositions de pharmacovigilance*.

II.1.4 Pharmacovigilance des médicaments en ATU

Etudions désormais les responsabilités en termes de pharmacovigilance (II.1.4.1), puis, successivement, les rôles des professionnels de santé en termes de déclaration des effets indésirables (II.1.4.2), des patients ou des associations de patients (II.1.4.3), de l'entreprise exploitant le médicament (II.1.4.4), de l'ANSM (II.1.4.5) et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (II.1.4.6).

II.1.4.1 Responsabilités en termes de pharmacovigilance³³

ATU nominative

Lorsqu'il existe un établissement pharmaceutique en France qui importe le médicament en ATU, cet établissement pharmaceutique est tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament en ATU.

En revanche, lorsqu'il n'existe pas d'établissement pharmaceutique qui importe en France, c'est le pharmacien d'établissement de santé qui importe le médicament en ATU et le titulaire des droits d'exploitation du pays d'origine du médicament en ATU sera alors l'interlocuteur pour la pharmacovigilance.

ATU de cohorte

Le titulaire de l'ATU de cohorte est tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament en ATU.

³³ Articles R5121-150 à R5121-177 du Code de la Santé Publique ; Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance : mise à jour en comprenant l'arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients

II.1.4.2 Rôle des professionnels de santé en termes de déclaration des effets indésirables

	ATU NOMINATIVE	ATU DE COHORTE
Qui déclare ?	<p>Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate.</p> <p>Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.</p>	
Que déclarer ?³⁴	<p>- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus) - les effets indésirables inattendus (graves ou non)</p> <p>En outre, il est vivement recommandé de déclarer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tout cas de surdosage ; - toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ; - tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ; - toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...), - tout effet jugé pertinent de déclarer. <p>Une surveillance ciblée de certains effets indésirables peut également être mise en place pour certains médicaments.</p>	
Comment déclarer ?	<p>La déclaration se fait à l'aide du formulaire ANSM (voir Annexe 6) en précisant notamment la dénomination de la spécialité en ATU ainsi que le numéro de l'ATU attribué au patient.</p> <p>Ce formulaire est également disponible sur le site Internet de</p>	<p>La déclaration se fait préférentiellement à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables fourni dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, ou à l'aide du formulaire ANSM (voir Annexe 6) en précisant notamment la</p>

³⁴ Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la Santé Publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE :

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU :

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

	<p>l'ANSM ou auprès des CRPV.</p> <p>Un formulaire similaire peut être mis à disposition dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, le cas échéant.</p>	<p>dénomination de la spécialité en ATU ainsi que le numéro attribué au patient dans l'ATU.</p>
A qui déclarer ?	<p>Les déclarations doivent être faites au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le notificateur.</p> <p><i>ATU nominative soumise à un PUT :</i> Le destinataire des déclarations d'effets indésirables graves ou des effets indésirables inattendus est précisé dans le PUT : il s'agit le plus souvent du service de pharmacovigilance de l'entreprise exploitant le médicament en ATU.</p>	<p>Le destinataire des déclarations d'effets indésirables graves ou des effets indésirables inattendus est précisé dans le PUT : il s'agit le plus souvent du service de pharmacovigilance de l'entreprise exploitant le médicament en ATU.</p>
Quand déclarer ?	<p>Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus</p> <p><i>ATU nominative soumise à un PUT :</i> Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.</p> <p>Au décours de chacune des visites prévues par le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, dans les autres situations.</p>	<p>Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.</p> <p>Au décours de chacune des visites prévues par le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, dans les autres situations.</p>

II.1.4.3 Rôles des patients ou des associations de patients

Depuis juin 2011, le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement, les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

Cette possibilité est rappelée aux patients dans la note d'information ou notice qui leur sont remises dans le cadre de la délivrance d'un produit en ATU.

La déclaration se fait le plus tôt possible au CRPV dont dépend le patient, dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire de déclaration disponible dans le PUT ou sur le site internet de l'ANSM³⁵.

II.1.4.4 Rôle de l'entreprise exploitant le médicament

- **Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves**

L'entreprise exploitant le médicament en ATU a l'obligation de transmettre à l'ANSM tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance et survenus:

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue

La déclaration est effectuée par voie électronique directement ou via EudraVigilance, module EVPM. Une copie papier de ces cas est aussi à transmettre immédiatement par fax au CRPV chargé du suivi national du médicament en ATU, lorsqu'il a été désigné.

Les déclarations (rédigées en français ou en anglais) doivent comporter:

- la mention du statut du produit en France au moment de l'effet (« ATU nominative » ou « ATU de cohorte»), quel que soit le pays de survenue de l'effet déclaré,
- le caractère inattendu de l'effet ainsi que l'imputabilité pour les effets indésirables graves survenus en France.

Le laboratoire est également responsable de transmettre sans délai à l'ANSM toute donnée³⁶ nouvelle qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport bénéfices - risques du médicament, et notamment :

- toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est disponible
- tous les résultats d'études, en particulier des études de sécurité et d'efficacité, effectuées dans ou en dehors de l'Union européenne, qu'ils soient favorables ou défavorables. Les données relatives à l'efficacité concernent l'indication mentionnée dans l'ATU uniquement, tandis que les données relatives à la sécurité concernent toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'ATU.

- **Transmission des rapports de synthèse**

Dans le cas des ATU soumises à un PUT, l'entreprise exploitant le médicament en ATU doit transmettre au directeur général de l'ANSM et au CRPV désigné le cas échéant, un rapport de synthèse comprenant les modalités d'utilisation du médicament et des données de pharmacovigilance (ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice risque).

De plus, lorsque le médicament est autorisé à l'étranger, le PSUR international est également transmis à l'ANSM pendant la période de mise à disposition du médicament dans le cadre de l'ATU.

³⁵ Site internet de l'ANSM : Formulaire de déclaration par le patient d'événements liés aux médicaments ou aux produits de santé (6 novembre 2013) <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-patient-ou-une-association-de-patients>

³⁶ Art. R. 5121-73-3 du Code de la Santé publique

- **Cas particulier : médicament en ATU et demande parallèle d'autorisation de mise sur le marché**

Pendant la période comprise entre le dépôt d'un dossier de demande d'AMM (quelle que soit la procédure d'enregistrement) et la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament disponible au préalable en ATU, le demandeur de l'AMM doit s'assurer que toute information rendue disponible dans le cadre de l'ATU et ayant un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament est signalée à l'ANSM ainsi que:

- aux autorités compétentes où une demande d'AMM pour le médicament est en cours d'évaluation (Etat membre de référence et Etats membres concernés), lorsqu'il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée ;
- à l'EMA, au rapporteur et au co-rapporteur, lorsqu'il s'agit d'une procédure européenne centralisée d'enregistrement.

II.1.4.5 Rôle de l'ANSM

L'ANSM reçoit les déclarations de pharmacovigilance et les rapports de synthèse et informe l'entreprise exploitant le médicament en ATU de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament, qui lui a été déclaré ou notifié.

L'ANSM peut demander l'ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance ou un suivi de pharmacovigilance afin d'évaluer la sécurité d'emploi du médicament.

II.1.4.6 Rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

- *ATU cohorte et ATU nominatives soumises à un PUT :*

Si besoin, un CRPV peut être nommé, par l'ANSM, responsable du suivi national de la pharmacovigilance d'un médicament bénéficiant de l'ATU, en collaboration étroite avec l'entreprise exploitant ce médicament.

Il est destinataire (*via* l'entreprise exploitant le médicament) d'une copie des effets indésirables graves adressés à l'ANSM et des rapports de synthèse, qu'il aura à analyser.

- *ATU nominative non soumises à un PUT:*

Les CRPV sont chargés notamment:

- de recueillir et évaluer les informations relatives aux effets indésirables ou autres effets des médicaments bénéficiant d'une ATU nominative, communiquées entre autres par les professionnels de santé,
- de transmettre à l'ANSM les informations sus-visées, et sans délai lorsqu'elles concernent des effets graves,
- de remplir une mission d'expertise en conduisant études et travaux sur demande de l'ANSM.

II.2 Les ATU du point de vue économique

Après avoir étudié le coût des médicaments faisant l'objet d'une ATU (II.2.1), nous examinerons dans ce chapitre la prise en charge des médicaments en ATU (II.2.2) puis le cas des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et disposant d'une AMM (II.2.3).

II.2.1 Coût des médicaments faisant l'objet d'une ATU

Un médicament en ATU peut être fourni à titre gracieux ou onéreux. A la différence des médicaments pourvus d'une AMM, aucun avis de la Commission de la Transparence et aucune négociation avec le CEPS n'intervient dans la fixation du prix des médicaments faisant l'objet d'ATU. Celui-ci est donc librement fixé par les laboratoires détenteurs des droits d'exploitation.

Déclaration au CEPS

Conformément à l'article L. 162-16-5-1 du Code sécurité sociale, le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une ATU, déclare au comité économique des produits de santé (CEPS) le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit.

En l'absence de laboratoire exploitant en France, toute pharmacie à usage intérieur intéressée à l'achat de ce médicament déclare au comité le montant de l'indemnité qui lui est réclamée pour acquérir le produit, si cette indemnité n'a pas déjà fait l'objet d'une déclaration au comité. Le comité rend publiques ces déclarations.

Le laboratoire exploitant la spécialité ou, à défaut, les pharmacies à usage intérieur qui se sont procuré ce produit informent annuellement le comité économique du chiffre d'affaires correspondant à ces spécialités ainsi que du nombre d'unités fournies ou reçues.

Après obtention de l'AMM

Jusqu'en 2013, si le prix ou le tarif de remboursement fixé ultérieurement par le CEPS pour le médicament lors de son inscription au remboursement au titre de son AMM est inférieur au montant de l'indemnité déclarée au comité, ce dernier pouvait demander au laboratoire de reverser à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, sous forme de remise, tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur la base de l'indemnité et celui qui aurait résulté de l'utilisation du tarif fixé par le CEPS. Cette disposition vient d'être durcie dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2014 (voir II.2.3). Désormais, conformément à l'article L. 162-16-5-1 du Code sécurité sociale, le laboratoire reverse obligatoirement, sous forme de remise, l'intégralité de cette différence.

Le produit de cette remise est affecté aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à l'article L.138-8. Le produit de cette remise, collecté par les Unions de Recouvrement des cotisations de Sécurité Sociale et d'Allocations Familiales (URSSAF) est ensuite affecté directement aux régimes d'assurance maladie.

II.2.2 Prise en charge des médicaments en ATU

La loi du 29 décembre 2011, par son article 24, modifie l'article L. 5123-2 du Code de la santé publique en précisant explicitement que les médicaments faisant l'objet d'une ATU peuvent être achetés, utilisés et pris en charge par les collectivités publiques sans figurer sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Lorsqu'un médicament est administré à un patient hospitalisé, son coût est à la charge de l'établissement de santé et entre dans le cadre de l'enveloppe appelée MERRI (enveloppe Mission d'Enseignement, Recherche, Référence et Innovation) des dotations MIGAC (Missions d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation) qui permettent de financer, de façon complémentaire à la tarification à l'activité, des missions d'intérêt général.

Les médicaments en ATU de cohorte peuvent être inscrits sur la liste rétrocession, tandis que les médicaments en ATU nominative sont inscrits de fait sur la liste rétrocession. Ainsi, lorsqu'un médicament en ATU est délivré à un patient ambulatoire (médicament non classé en réserve hospitalière), il est rétrocédé par la pharmacie à usage intérieur (PUI) et entre dans le cadre de la prise en charge par l'Assurance Maladie. Leur prix de cession au public est égal au prix d'achat auquel sont ajoutés la TVA et une marge forfaitaire.

II.2.3 Médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et disposant d'une AMM

Lorsqu'un médicament qui fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM), le directeur général de l'ANSM fixe la date à laquelle l'ATU de cohorte cesse de produire ses effets ou la date à laquelle cesse la délivrance d'ATU nominatives³⁷.

Cette date est déterminée en fonction de la date de notification de l'AMM et du délai nécessaire à la mise sur le marché du médicament conforme aux dispositions de l'AMM, selon les informations communiquées par le titulaire de l'AMM.

Lorsqu'elle fixe la date de cessation des effets de l'ATU de cohorte ou la date de fin d'octroi de nouvelles ATU nominatives, l'ANSM veille à garantir que le délai nécessaire au laboratoire pour mettre le médicament en conformité avec son AMM ne dépasse pas trois mois.

- Période expérimentale du 1^{er} avril 2012 au 31 décembre 2013

En aval de la loi médicament du 29 décembre 2011 qui prévoit une expérimentation du 1^{er} avril 2012 au 31 décembre 2013 pour simplifier la prise en charge des médicaments sous ATU, a été publiée la circulaire DGS/DSS/DGOS du 2 avril 2012 relative à la fourniture, l'achat, l'utilisation et la prise en charge des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et disposant d'une AMM.

Cette circulaire a pour objet de préciser notamment les conditions dans lesquelles les spécialités entrant dans le champ de ce dispositif expérimental peuvent être vendues au public par les PUI et prises en charge, à ce titre, par l'assurance maladie. Notamment, elle encadre strictement le temps durant lequel une spécialité, dont l'ATU est arrivée à terme, peut continuer à être achetée par un établissement de santé.

Ainsi, à titre expérimental, à compter du 1^{er} avril 2012 et jusqu'au 31 décembre 2013, toute spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'ATU qui bénéficie d'une AMM, peut être fournie, achetée utilisée et prise en charge par les collectivités publiques, à compter de la date d'octroi de son AMM.

Ce dispositif est conditionné au dépôt, dans le mois qui suit l'octroi de l'AMM, d'une demande d'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics ou sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. En l'absence de dépôt d'une telle demande dans ce délai, la prise en charge par l'assurance maladie ou par les crédits MIGAC, ouverte par ce dispositif prend fin définitivement.

La durée maximale du dispositif est par ailleurs fixée à sept mois à compter de la date d'octroi de l'AMM, délai nécessaire à l'instruction par les autorités compétentes de la demande de prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité.

³⁷ Art. R. 5121-76 du Code de la Santé Publique

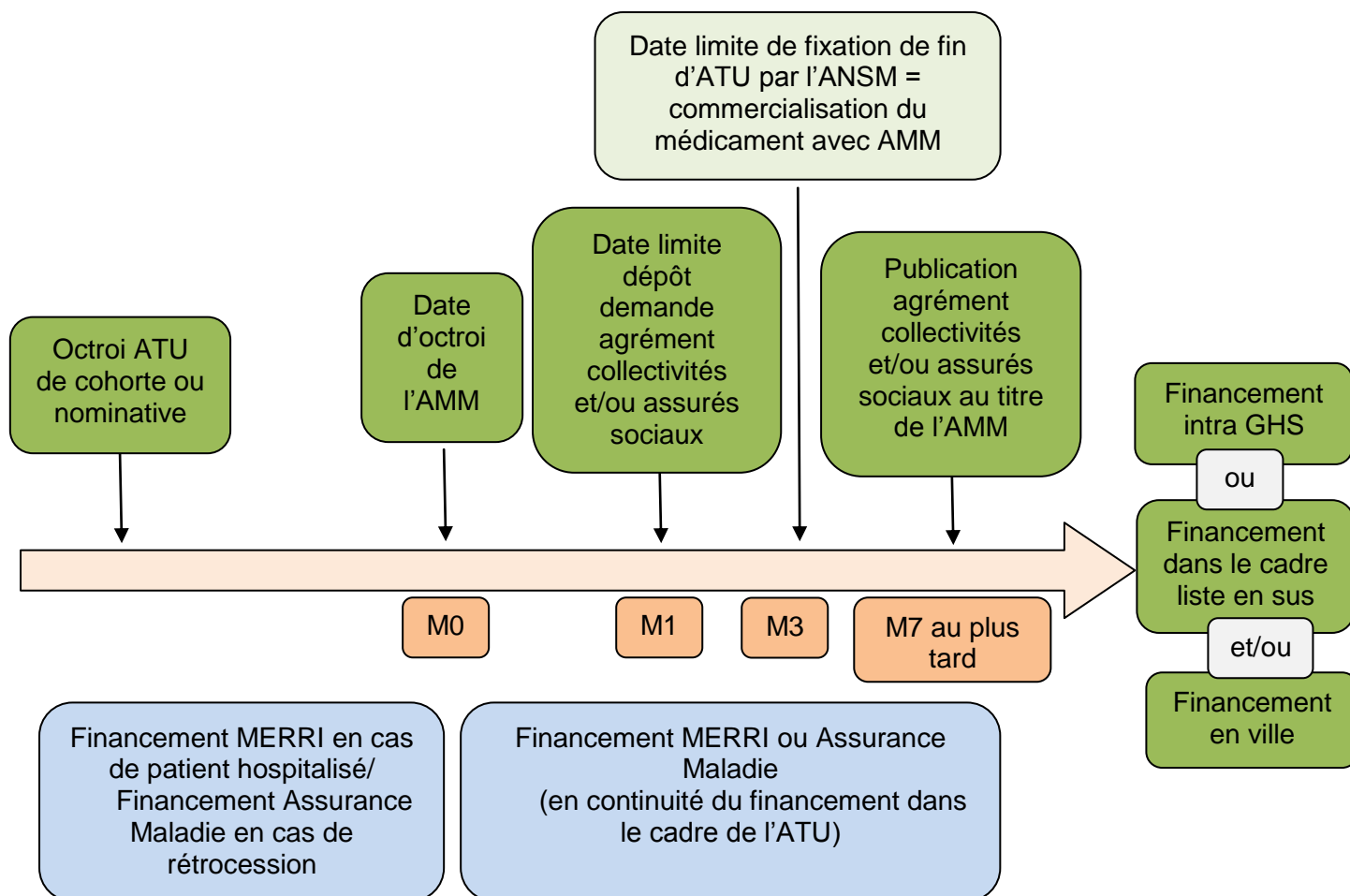
Il s'applique aux patients ayant bénéficié d'une prescription d'une spécialité sous ATU avant sa date d'octroi de l'AMM, ainsi qu'aux nouveaux patients bénéficiant de ce médicament postérieurement à la date d'octroi de l'AMM.

Les spécialités concernées doivent être utilisées selon les conditions et dans les indications de l'AMM.

Lorsque le médicament est administré à un patient hospitalisé, son coût est supporté par les crédits relatifs aux missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) de l'établissement de santé.

- **ATU de cohorte** : A compter de la date à laquelle l'ATU de cohorte cesse de produire ses effets, fixée par l'ANSM, le médicament, s'il a été inscrit au titre de cette ATU sur la « liste de rétrocession », peut continuer à être acheté par les établissements de santé, rétrocédé et pris en charge par l'assurance maladie, sauf si son AMM l'a classé dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier.
- **ATU nominative** : A compter de la date de fin d'octroi des ATU nominatives, fixée par l'ANSM, la spécialité qui en faisait l'objet, si elle n'a pas été classée par son AMM dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier, peut être achetée par les établissements de santé et rétrocédée à tous les patients éligibles au traitement et prise en charge par l'assurance maladie.

Ces dispositions restent en vigueur jusqu'à la publication de l'arrêté d'inscription de la spécialité sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ou de son arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux au titre de son AMM et, dans tous les cas, au plus tard sept mois après l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.



Toutes les spécialités qui bénéficient de ce dispositif expérimental sont recensées sur le site du ministère de la santé. Pour chaque spécialité, le nom commercial, la DCI, la nature de l'ATU et la date d'octroi de l'AMM sont précisées, ainsi que la date de dépôt auprès de la direction de la sécurité sociale et de la commission de transparence de la HAS de la demande d'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ou sur celle des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

- Bilan de l'expérimentation

Conformément à la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, la circulaire du 2 avril 2012 prévoit qu'un rapport dressant le bilan de cette expérimentation soit présenté au Parlement dans le cadre de l'examen du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2014.

Il ressort de ce rapport remis par le gouvernement³⁸ que plus de 14 500 patients ont été pris en charge à ce titre pour un peu plus de dix médicaments et un total de dépenses de 60 millions d'euros. 85 % des dépenses se sont concentrées sur trois médicaments (en lien avec le traitement de cancers pour deux d'entre eux et avec celui de l'hépatite pour l'un). Le nombre de patients (de 1 à 4 274) et le coût moyen de prise en charge (de 9,35 euros jusqu'à 1 110,43 euros) varient très fortement selon les médicaments.

Le rapport d'évaluation a permis de soulever certaines difficultés de mise en œuvre:

-le délai maximum de sept mois, qui correspondait à un mois laissé au laboratoire pour déposer la demande de prise en charge par l'assurance maladie et au délai réglementaire de six mois inscrit dans la directive européenne³⁹ pour instruire cette demande, s'est révélé insuffisant car, en moyenne, les médicaments sont pris en charge au bout de douze mois.

Sur la période expérimentale de ce dispositif, 4 lettres ministérielles, datées des 7 mai 2012, 18 octobre 2012, 9 avril 2013 et 30 septembre 2013, ont d'ailleurs permis de repousser ce délai de 7 mois afin de permettre aux négociations engagées entre le CEPS et les laboratoires de se poursuivre sans compromettre l'accès des patients à ces traitements. Le délai a ainsi été repoussé à plusieurs reprises pour un certain nombre de spécialités listées, successivement au 30 juin 2013, puis au 31 mars 2013, au 30 septembre 2013 et enfin au 31 décembre 2013.

- dans le cadre de l'expérimentation, le prix du médicament est fixé librement par le laboratoire jusqu'à la décision du CEPS et ce coût est entièrement pris en charge par l'assurance maladie sans qu'il soit possible de procéder à une régularisation *ex-post* en cas de décalage important entre les deux prix.

D'ailleurs, le rapport souligne les difficultés que cela a pu entraîner dans les négociations que le CEPS mène avec le laboratoire pour fixer le prix, celui défini dans le cadre de l'ATU servant nécessairement de référence, au moins pour le laboratoire ;

- une des conditions d'entrée dans le processus dérogatoire de prise en charge est le fait que le médicament ait obtenu une ATU avant son AMM. Or, il arrive que l'indication thérapeutique de l'AMM soit plus large que celle de l'ATU. De ce fait, alors que l'objectif principal de l'expérimentation était d'éviter les ruptures de prise en charge, elle a été de fait élargie à des patients qui n'auraient pas été concernés par une ATU. Cette dérive a évidemment un coût pour l'assurance maladie, et alors même que la plupart des médicaments n'ont finalement reçu de la

³⁸ Rapport n°126 Sénat Examen des articles PFLSS 2014 article par article – 6 novembre 2013

³⁹ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie

part de la commission de transparence qu'une amélioration de service médical rendu (ASMR) modérée ou mineure.

- La Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2014

L'article 48 de la Loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, publiée au JO du 24 décembre 2013, vise à pérenniser au-delà du 31 décembre 2013 la prise en charge par l'assurance maladie de ces traitements entre l'octroi de l'AMM et la fixation du prix par le comité économique des produits de santé (CEPS). Cependant, des modifications notables sont apportées au dispositif expérimental, tenant compte des difficultés rencontrées.

Il est ainsi prévu que l'article L. 162-16-5-1 du Code de la Santé Publique soit modifié pour prévoir, à compter du 1^{er} janvier 2014, que cette prise en charge ne soit plus limitée à sept mois mais dure jusqu'à la fixation du prix par le CEPS.

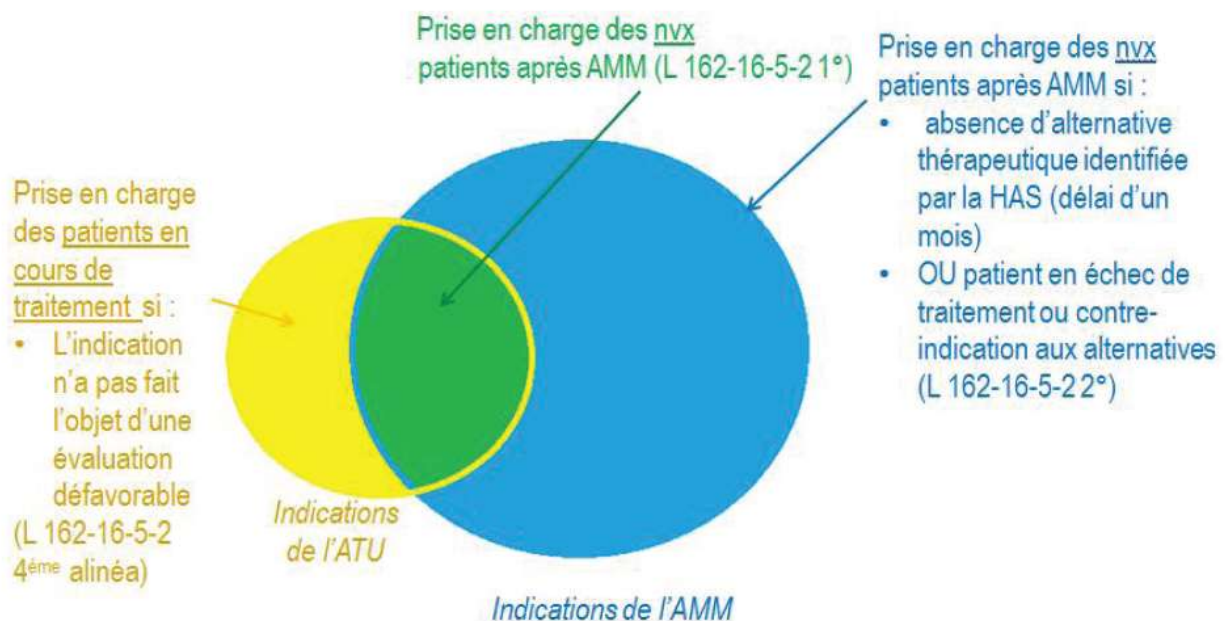
De plus, une différence majeure concerne le champ des patients concernés puisque le périmètre des indications prises en charge est révisé.

Ainsi, concernant les ATU de cohorte, le traitement de tout nouveau patient (c'est-à-dire n'ayant pas été initié dans le cadre d'une ATU) sera pris en charge dans les situations suivantes :

- patients relevant des indications de l'ATU et de l'AMM
- patients relevant des indications de l'AMM mais pas de l'ATU et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge identifiée par la HAS ou présentant une contre-indication aux alternatives prises en charge

Il est ainsi prévu pour ces cas une saisine de la HAS par l'ANSM dans les 2 semaines suivant l'avis du CHMP. La HAS se charge, pour chaque indication concernée, de mentionner les alternatives thérapeutiques prises en charge et transmet son avis (rendu public) au plus tard 1 mois après l'obtention de l'AMM.

Pour les patients dont le traitement a été initié en ATU de cohorte, la prise en charge continue à la condition que l'indication n'ait pas fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'AMM.



Source : Leem

Concernant les ATU nominatives, la prise en charge est limitée aux seuls patients dont le traitement a été initié dans le cadre d'une ATU, sous réserve que l'indication n'est pas fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'AMM.

Ainsi il ne sera plus possible d'initier le traitement chez de nouveaux traitements, dès lors que l'AMM aura été obtenue et jusqu'à la parution des JO de prix et remboursement.

Enfin, afin de permettre la maîtrise du coût de ce dispositif pour l'assurance maladie, il est prévu un durcissement du mécanisme de reversement si le prix fixé par le CEPS est inférieur au montant jusqu'alors facturé par le laboratoire aux établissements de santé. En effet, les entreprises sont désormais obligatoirement redevables de l'intégralité du différentiel de chiffre d'affaire sur la totalité de la période entre l'obtention de l'ATU et la parution du prix au journal officiel.

Une période transitoire est prévue :

- Pour les AMM obtenues avant le 1^{er} janvier 2014, la prise en charge des produits ayant bénéficié d'une ATU de cohorte ou nominative continue sur l'ensemble des indications (ATU et AMM) jusqu'au 1^{er} août 2014 ;
- Pour les AMM obtenues entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} juillet 2014, la prise en charge des produits ayant bénéficié d'une ATU nominative continue pour de nouveaux patients dans toutes les indications de l'AMM jusqu'à la parution au JO d'une décision de remboursement.

Il est à noter que le président du Leem a, dès parution de la loi, demandé des clarifications à la Ministre de la Santé en alertant sur les possibles freins à l'accès à l'innovation thérapeutique que ce dispositif pouvait induire. Des éclaircissements devraient donc à l'avenir être transmis.

III. Bilan des ATU

Rapport d'activité Afssaps 2010⁴⁰ et Rapport d'activité Afssaps 2012⁴¹

ATU de cohorte	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nouvelles demandes	20	6	10	3	10	18	27
Octroi	10	14	5	2	6	7	15
Refus	4	2	1	0	0		
ATU en cours	14	14	20	15	12		
Nombre de médicaments en ATUc ayant obtenu une AMM	7	11	8	4	1	11	11

⁴⁰ ANSM Indicateurs d'activité 2010, 25 juillet 2011 <http://www.ansm.sante.fr/ANSM-media/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>

⁴¹ ANSM Rapport d'activité 2012 de l'Afssaps à l'ANSM, 14 août 2013 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4c74b962e250416cdb5c35dd8dfd46fb.pdf

Point d'information⁴² Afssaps juillet 2011 et Rapport d'activité Afssaps 2012

ATU Nominatives	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre d'ATU octroyées (initiales + renouvellement)	24 874	27 563	22 449	22 257	22 858	25 384	26 326
Nombre d'ATU refusées	546	803	592	419	360		
Nombre de patients				15 010	15 411 dont les ¼ concernent le top 40 des médicaments		
Nombre d'enfants < 18 ans				5 100	5 496		
Nombre de médicaments par an mis à disposition	220	216	222	232	244 * dont les 40 premiers couvrent les ¼ des patients	227	221
Nombre de nouveaux médicaments évalués par an	57	55	64	71	69		
Nombre de médicaments en ATU ayant obtenu une AMM	20	26	9	20	17		

* parmi les 40 premiers, la moitié (21) des médicaments a une AMM dans un autre état membre et correspondent à 6245 patients soit 40% de la totalité des patients.

Si l'ensemble des acteurs (agence, associations de patients, prescripteurs, industriels) reconnaît l'intérêt et soutient fortement le dispositif exceptionnel de mise à disposition de traitements au travers des ATU, le bilan dressé par l'ANSM sur l'expérience des ATU de 1994 à 2011 fait état d'ATU ressenties comme remplaçant ou freinant de façon indue la mise en place d'essais cliniques en France. Ce bilan concerne notamment les ATU nominatives, avec dans certains cas une certaine pérennisation de vieux produits en ATU nominative dont certaines se prolongent à tort. Leur coût est par ailleurs ressenti comme excessif malgré l'existence d'un dispositif réglementaire de gestion des coûts *a posteriori* par le CEPS. Enfin, la remontée des données d'efficacité et de tolérance n'est pas systématique, principalement en raison du manque de moyens humains à l'Agence pour établir et suivre les protocoles d'utilisation thérapeutiques.

Ce bilan a conduit à l'évolution des dispositions encadrant les ATU par la loi de renforcement de la sécurité sanitaire du 29 décembre 2011. Le nouveau système favorise ainsi notamment le passage des ATU nominatives vers les ATU de cohorte pour ensuite aboutir à une AMM.

⁴² AFSSAPS. Point d'information relatif à l'amélioration du dispositif de gestion des ATU, 6 juillet 2011.
<http://www.ansm.sante.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Reevaluation-du-rapport-benefices-risques-des-medicaments-enregistres-avant-2005-Amelioration-du-dispositif-de-gestion-des-autorisations-temporaires-d-utilisation-Point-d-information>

3ème partie : Illustration : le crizotinib en ATU

Dans cette dernière partie, nous illustrerons le dispositif des ATU au travers de l'exemple du crizotinib. Après avoir présenté un aperçu sur le cancer du poumon (I), nous aborderons le cas particulier du crizotinib et de son histoire en ATU, en particulier du point de vue du laboratoire (II).

I. Le cancer du poumon

L'évolution épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire demeure extrêmement préoccupante en France, avec une explosion du nombre de femmes touchées, contribuant à maintenir cette pathologie au rang de problème de santé publique. Plus de 80 % des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire ont un cancer non à petites cellules (CBNPC) ; parmi eux, près de la moitié aura déjà des métastases cliniquement décelables au moment du diagnostic.

Nous présenterons tout d'abord un état des lieux de l'épidémiologie du cancer du poumon (I.1), puis nous verrons ses caractéristiques et facteurs de risque (I.2), son diagnostic (I.3), et enfin les traitements du cancer de poumon non à petites cellules (I.4), et le développement des thérapies ciblées dans la prise en charge des cancers du poumon avancés (I.5).

I.1 Epidémiologie du cancer du poumon

Avec plus de 30 000 nouveaux cas chaque année, dont les trois quarts concernent des hommes, le cancer du poumon représente le 4ème cancer le plus fréquent en France (après le cancer de la prostate, du sein et colorectal), mais il reste celui à l'origine du plus grand nombre de décès annuel (29 949 décès en 2012).^{43,44,45}

Le cancer du poumon a touché près de 39 495 nouveaux malades (28 211 hommes et 11 284 femmes) en France en 2012⁴⁶.

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme⁴⁷. Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 %, le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic.

Chez la femme, il est en progression constante: son incidence a triplé ces 20 dernières années, reflet de l'augmentation du tabagisme dans la population féminine dans les années 1980.

⁴³ Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010, Francim, HCL, INCa, InVS. Rapport technique, Avril 2010.

http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf

⁴⁴ Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux - <http://www.e-cancer.fr/les-soins/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>

⁴⁵ INCA Epidémiologie du cancer du poumon en France, données essentielles, mise à jour 15/07/2013

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/34-epidemiologie-du-cancer-du-poumon-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>

⁴⁶ INCA Epidémiologie du cancer du poumon en France, données essentielles, mise à jour 15/07/2013

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/34-epidemiologie-du-cancer-du-poumon-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>

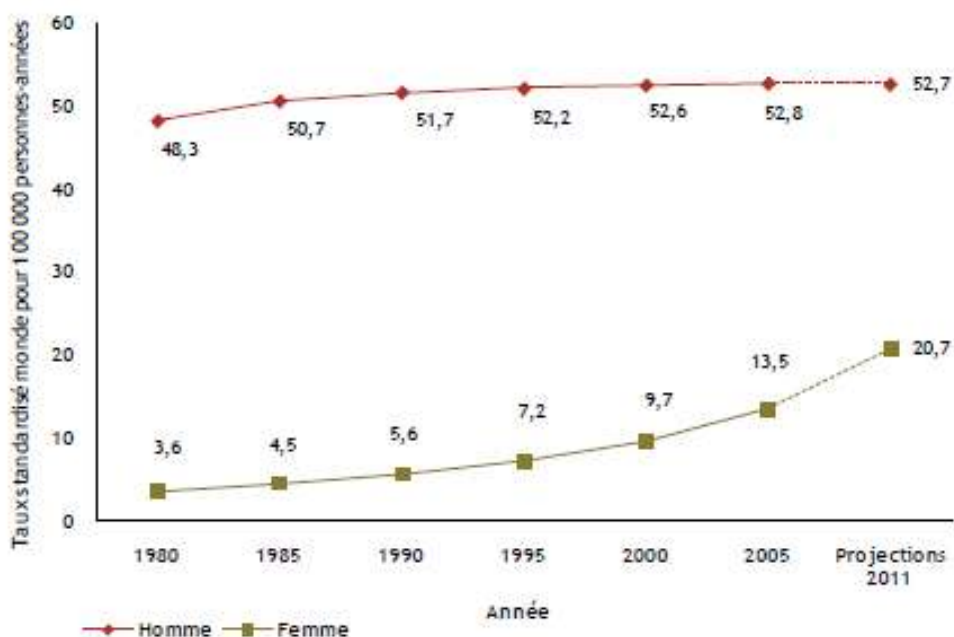
⁴⁷ Situation du cancer en France en 2011 – Institut national du cancer – Octobre 2011 <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/574-la-situation-du-cancer-en-france-en-2011>

La situation est similaire en Europe, puisque le cancer du poumon constitue également le quatrième cancer le plus fréquent dans l'Union européenne (EU 27), avec un total de 288 100 nouveaux cas estimés en 2008, dont 72 % survenant chez l'homme (soit 11,7 % de l'ensemble des nouveaux cas, tous sexes confondus).

Dans l'Union Européenne, le cancer du poumon demeure également le plus meurtrier avec 252 976 décès estimés en 2008 (soit 20,5 % des décès par cancer).

Il est aussi la première cause de décès par cancer dans le monde, à l'origine de 1,4 million de décès en 2008.

Figure 22 : Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2011



Sources: période 1980 à 1985 [Belot A, 2008] ; période 1990 à 2011 [HCL/InVS/INCa/Francoim/Inserm, 2011]
 Traitement : INCa 2011

Du fait d'une évolution longtemps asymptotique, la majorité des patients présente un cancer localement avancé ou métastatique au diagnostic, ce qui impacte fortement la survie de ces patients. Environ 70 à 80 % des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés:

Cancer du poumon non a petites cellules – Fréquence et survie par stade⁴⁸

	Fréquence au diagnostique	Survie relative à 5 ans
Cancer localisé Stades I et II	15 à 30 %	52,6 %
Cancer localement avancé Stade III	20 %	23,7 %
Cancer métastatique Stade IV	40 à 55 %	3,8 %
Tous stades	100 %	15,6 %

I.2 Caractéristiques et facteurs de risque

Il n'existe pas un seul cancer du poumon mais plusieurs cancers qui se différencient en premier lieu par leur aspect microscopique, dissociant les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC – plus de 80% des cas). Ces deux formes de cancer réagissent différemment aux traitements, d'où l'importance de les distinguer lors du diagnostic.

En second lieu les cancers se différencient par leur « signature moléculaire » c'est-à-dire par les anomalies génétiques responsables de l'apparition de la maladie cancéreuse.

Le tabagisme est le premier facteur de risque de cancer du poumon. L'exposition à la fumée de tabac est en effet responsable de près de 90 % des cancers du poumon. Ce risque concerne non seulement les fumeurs, mais aussi ceux qu'ils côtoient. Les effets du tabagisme passif sur la santé des non-fumeurs sont en effet désormais bien établis: le risque de cancer du poumon chez un non-fumeur exposé continuellement à la fumée des autres est augmenté de 26 %⁴⁹.

Toutefois, de nombreux cancers, aujourd'hui, se développent alors qu'il n'y a pas eu d'exposition au tabagisme actif ou passif. Près de 10% des patients atteints de cancers du poumon n'ont jamais fumé. Plus rarement, l'exposition à des produits toxiques (amiante, arsenic, nickel, cobalt, chrome, radon, etc.), notamment dans le cadre d'une activité professionnelle, même ancienne, peut aussi être en cause⁵⁰.

I.3 Diagnostic du cancer du poumon

Le cancer du poumon apparaît le plus souvent entre 45 et 70 ans. Le diagnostic de certitude du cancer est établi par les résultats de l'examen anatomopathologique des cellules ou des tissus prélevés dans le poumon (tumeur ou partie de la tumeur)⁵¹.

Actuellement, il n'existe pas d'examen de dépistage du cancer du poumon qui soit validé.

Pour le CBNPC, des tests de biologie moléculaire sont de plus en plus réalisés pour obtenir le profil de la tumeur, c'est-à-dire établir sa carte d'identité en fonction des anomalies génétiques observées (par exemple altérations des gènes de l'EGFR, KRAS et ALK). Ces anomalies peuvent

⁴⁸ Survie des patients atteints de cancers en France : l'INCa dresse un état des lieux, 21 avril 2010. <http://www.e-cancer.fr/les-soins/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>

⁴⁹ <http://www.arc-cancer.net/Les-facteurs-de-risque/article/Les-facteurs-de-risque-a-l-origine-du-cancer-du-poumon.html>

⁵⁰ HAS. Guide ALD n°30 guide patient : la prise en charge du cancer du poumon. Juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_820058/ald-n-30-cancer-du-poumon-et-mesotheliome-pleural-malin

⁵¹ HAS. Guide ALD. Cancer du poumon et mésothéliome pleural malin. Mai 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_820058/ald-n-30-cancer-du-poumon-et-mesotheliome-pleural-malin

conduire à l'utilisation de traitements personnalisés ou dits « ciblés » lorsqu'ils sont disponibles ou en cours de développement.

I.4 Le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules

Il est important de déterminer l'étendue du cancer et son type histologique, d'évaluer la capacité respiratoire et l'état général, afin de choisir les traitements et leur ordre d'administration.

Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée peuvent être utilisées seules ou en association⁵². Les objectifs du traitement varient selon les cas: supprimer ou ralentir le développement de la tumeur ou des métastases; réduire le risque de rechute; traiter les symptômes engendrés par la maladie.

Lorsque la tumeur est localisée et opérable, elle doit être retirée si le patient ne présente pas de contre-indication chirurgicale. L'étendue de l'opération dépend de la taille et du siège de la tumeur. Une chimiothérapie et/ou une radiothérapie postopératoire peuvent être proposées, dans certains cas, pour renforcer les résultats de la chirurgie.

Lorsque la tumeur est jugée inopérable mais reste localisée au thorax, une radiothérapie est indiquée. Elle est parfois associée à une chimiothérapie, selon l'état de santé général du patient.

Dans le cas où la tumeur a envahi d'autres organes et donne lieu à des métastases, le traitement repose d'abord sur la chimiothérapie et parfois sur la radiothérapie.

Quand le cancer provoque des complications pleurales (présence de liquide dans la plèvre), des ponctions ou un talcage (méthode chirurgicale pour souder le poumon à la plèvre et empêcher la réapparition d'un liquide pleural) peuvent s'avérer nécessaires

I.5 Prise en charge des cancers du poumon avancés : le développement des thérapies ciblées

Pour les cancers du poumon avancés, le traitement jusqu'à ce jour relevait principalement de chimiothérapies successives. Ces différentes chimiothérapies ont amélioré pour beaucoup la vie de certains patients mais d'autres n'y répondent pas.

Dans ce contexte, il existe un fort besoin de nouvelles molécules à la fois plus performantes et plus adaptées à chaque patient. La découverte des biomarqueurs dans ce type de cancer permet de personnaliser les traitements et donc de proposer aux patients des traitements adaptés aux cibles moléculaires identifiées.^{7,53}

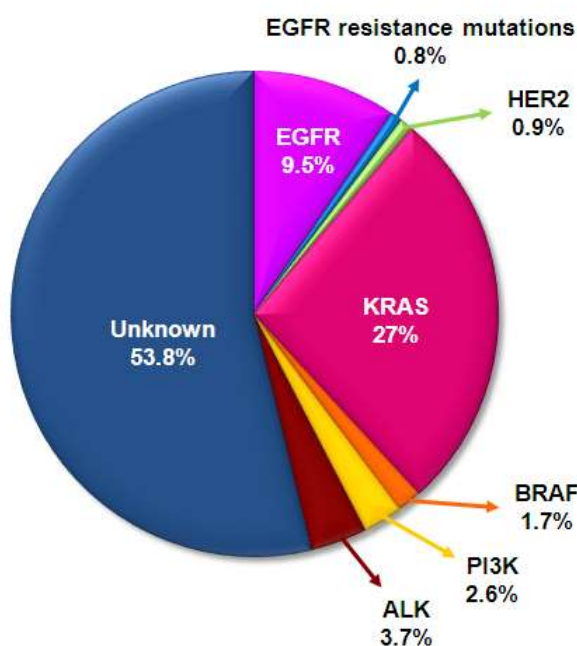
Les principales altérations moléculaires connues à ce jour dans le CBNPC sont les mutations d'EGFR et de KRAS, les translocations EML4-ALK, les amplifications de MET, HER2 et FGFR1 auxquelles correspondent des thérapies ciblées potentielles.

Cancer du poumon: fréquence des principales anomalies génétiques, résultats sur 10 000 patients avec cancer du poumon non à petites cellules en France (programme INCA)⁵⁴ :

⁵² HAS. Guide du parcours de soins. Cancers broncho pulmonaires. Juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_820058/ald-n-30-cancer-du-poumon-et-mesotheliome-pleural-malin

⁵³ Subramanian J, *et al.* Lung Cancer in Never Smokers : A Review J Clin Oncol 2007 25:561-570

⁵⁴ ASCO 2013- Oral Abstract Session, Lung Cancer - Non-small Cell Metastatic



De nombreuses anomalies moléculaires supplémentaires sont régulièrement mises au jour avec de nombreuses nouvelles molécules en cours d'essais thérapeutiques.

Ainsi, la recherche clinique dans le cancer du poumon se dirige vers la personnalisation du traitement de chaque patient en fonction du profil moléculaire de sa tumeur.

Après cette brève introduction sur les thérapies ciblées, évoquons maintenant la relation entre gènes et cancers (1.5.1), avant de nous attacher à traiter du cancer du poumon « ALK positif » (1.5.2), des tests de détection (1.5.3) et enfin du rôle de l'INCA (1.5.4).

1.5.1 Relation entre gènes et cancers

Les cancers sont des maladies liées à l'accumulation d'anomalies sur différents gènes impliqués dans la vie cellulaire. Aussi, l'exploration du fonctionnement des gènes dans les cancers est une discipline en pleine expansion.

Parmi les gènes importants pour le cancer, on distingue:

- des gènes suppresseurs de tumeur qui contrôlent des processus empêchant la cellule de devenir cancéreuse
- des oncogènes qui, au contraire, favorisent la prolifération et la survie cellulaire.

Si des gènes suppresseurs sont inhibés, ou des oncogènes activés, alors le cancer peut se développer. Ces altérations surviennent lorsque les gènes sont physiquement modifiés: mutation, délétion, gain, translocation, amplification...

Lorsque des gènes clés sont modifiés, des protéines qui jouent un rôle important dans la biologie cellulaire peuvent être hyper exprimées ou déficitaires.

Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). F Barlesi. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8000) <http://meetinglibrary.asco.org/content/114562-132>

Si ces protéines sont impliquées dans des processus comme la prolifération, la survie, la sensibilité aux facteurs de croissance, la différenciation, les interactions entre cellules, alors la cellule se transforme et devient cancéreuse.

Ces modifications du matériel génétique, et notamment les mutations, peuvent se traduire:

- soit par aucune modification fonctionnelle ;
- soit par une activation du gène et des protéines qui en découlent ;
- soit par un effet de suppression de l'activité du gène.

Par exemple lorsque le gène EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est muté, il s'agit dans la plupart des cas d'une mutation activatrice. Le récepteur devient hyperactif et fonctionne même en l'absence de ligand. Dans ce cas, il est la cible de traitements inhibiteurs de l'EGFR tels que le géfitinib et l'erlotinib.

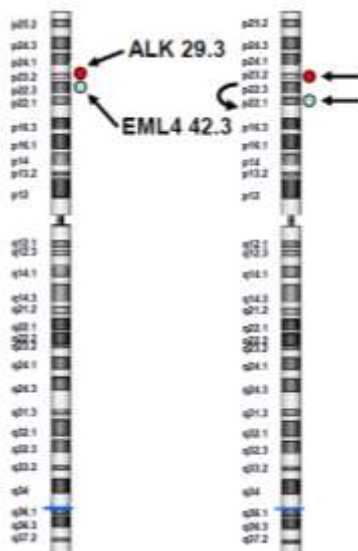
En revanche, lorsqu'il s'agit d'une mutation inactivatrice (plus rare), la mutation n'a pas de rôle dans la progression du cancer et le géfitinib et l'erlotinib sont alors inactifs.

1.5.2 Le cancer du poumon « ALK positif »

Le cancer du poumon ALK positif est un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) présentant une anomalie génétique qui porte sur le réarrangement du gène ALK (Anaplastic Lymphome Kinase) appelé aussi « gène de fusion EML4-ALK »⁵⁵.

L'anomalie génétique impliquant la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) a été découverte en 2007 dans des types d'adénocarcinomes du poumon⁵⁶.

Il s'agit de la translocation ALK-EML4. Elle résulte de l'inversion du bras court du chromosome 2, inv(2)[p21p23] qui aboutit à une fusion du gène ALK avec le gène EML4 (Echinoderm Microtubule Like protein 4).



⁵⁵ Kwak EL, *et al.* Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1693-703.

⁵⁶ Soda M et al. Identification of the transforming AML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. Nature. 2007 Aug 2 ; 448 (7153) :561-6.

Ce réarrangement de la séquence du gène ALK induit la production d'une protéine à activité enzymatique (kinase) qui accélère la prolifération des cellules cancéreuses au niveau du poumon.

L'incidence de ce réarrangement varie selon la littérature de 1,6 à 8,6 %⁵⁷ et prédomine chez les patients non ou peu fumeurs ou anciens fumeurs, porteurs d'un adénocarcinome et de stade avancé. Dans le cadre du programme INCA, cette fréquence a été de 3,7% sur 10 000 patients avec cancer du poumon non à petites cellules en France (programme INCA)⁵⁸.

Cette activation de l'ALK est la cible du crizotinib, compétiteur de l'ATP pour la phosphorylation de l'ALK, que nous présenterons dans le chapitre II.

Ce réarrangement est rarement concomitant avec d'autres anomalies telles que les mutations d'EGFR ou K-RAS.

1.5.3 Tests de détection

Les thérapies ciblées constituent des traitements « sur mesure » adaptés aux caractéristiques moléculaires de la tumeur des patients. De ce fait, la caractérisation moléculaire de la tumeur devient un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique.

Les tests diagnostiques "compagnons" (en anglais "companion diagnostics") sont des tests qui sont nécessaires à la décision d'utiliser un traitement spécifique.

Différentes techniques permettent cette exploration telles que FISH (hybridation in situ en fluorescence), PCR (polymerase chain reaction), IHC (immunohistochimie).

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses permet, en décrivant mieux la maladie, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, puis de développer des thérapies ciblées contre celles-ci (médecine personnalisée).

Dans le cancer du poumon, le rôle de ces tests est de plus en plus important, grâce à l'identification d'anomalies génétiques présentes dans certaines tumeurs et pouvant justifier - ou non - l'utilisation de traitements ciblés.

Ainsi, la recherche du gène de fusion ALK s'effectue sur le tissu cancéreux pulmonaire prélevé par exemple lors de la fibroscopie bronchique. Cette recherche se fait essentiellement par la technique spécifique FISH, dans un laboratoire d'anatomie pathologique.

⁵⁷ Sacchiotti G et al. ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer : an evolving paradigm in oncology drug development. Eur J Cancer. 2012 May ; 48 (7) : 961-73.

⁵⁸ ASCO 2013- Oral Abstract Session, Lung Cancer - Non-small Cell Metastatic Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). F Barlesi. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8000) <http://meetinglibrary.asco.org/content/114562-132>

1.5.4 Le rôle de INCA

En France, l'Institut National du Cancer (INCa) a pour priorité le diagnostic des biomarqueurs⁵⁹. Afin de soutenir la structuration de la génétique moléculaire, l'INCa a lancé en 2006 un vaste programme assurant le développement des tests de biologie moléculaire dans 28 plateformes hospitalières réparties sur toute la France.

Ces plateformes permettent aux patients de bénéficier des tests moléculaires innovants quel que soit le lieu de leur prise en charge et de pouvoir ainsi accéder à un traitement adapté.

L'INCa a, par ailleurs, lancé en 2010 un programme de détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome pour anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées. Ce programme a permis d'augmenter rapidement l'offre des laboratoires pour les tests concernés et de rendre les nouvelles thérapies ciblées disponibles dès leur mise sur le marché.

L'intérêt de ce programme a notamment été illustré par l'exemple du vemurafenib qui a obtenu une AMM pour le traitement des patients atteints d'un mélanome avec mutation du codon V600 de BRAF début 2012 et par le crizotinib pour les patients atteints d'un cancer du poumon et dont la tumeur présente une translocation du gène ALK. Dans les deux cas, l'anticipation de l'arrivée de ces molécules a permis de rendre ces tests accessibles aux patients immédiatement et de faciliter l'accès aux essais cliniques de nouvelles thérapies ciblées en cours de développement.

Par ailleurs, le programme AcSé⁶⁰ (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes), développé avec le soutien de l'ANSM, répond à la volonté de repérer précocement les innovations thérapeutiques dans le champ du cancer, d'accompagner leur développement et d'accélérer leur mise à disposition pour les patients pouvant en bénéficier. L'objectif de ce programme est de proposer aux patients atteints de cancers et en situation d'échec thérapeutique, des thérapies ciblant les altérations génétiques présentes dans leur tumeur, solide ou hématologique, indépendamment de l'organe concerné.

Le programme AcSé se décline ainsi en essais cliniques de phase 2, chaque essai portant sur un seul médicament ciblé, venant d'obtenir une AMM et dont le mécanisme d'action est susceptible de le rendre actif sur des cancers différents.

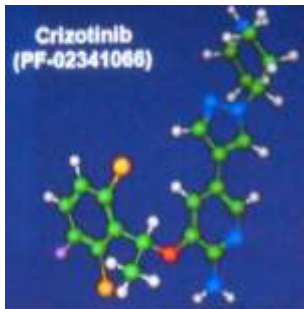
Ces essais permettront de déterminer, si des signes d'efficacité probants sont observés, dans quelles nouvelles indications le médicament devrait être développé par le laboratoire. A l'inverse, ils permettront, si aucun signe d'efficacité n'est observé dans certaines tumeurs, d'éviter de nouveaux essais thérapeutiques inutiles.

Le premier essai porte sur le crizotinib en pédiatrie. Il est coordonné par Unicancer et cofinancé par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

⁵⁹ Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. Juin 2010. www.e-cancer.fr

⁶⁰ <http://www.e-cancer.fr/recherche/acces-aux-molecules-innovantes/le-programme-acse>

II. Le crizotinib



ASCO 2010 Bang Y, et al. LBA3, plenary session

La découverte du réarrangement du gène ALK a eu lieu en 2007 et, dès juin 2010, des résultats prometteurs sur une nouvelle thérapie ciblée, le crizotinib, dans un essai de phase I de traitement de cancers avancés du poumon sont présentés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Des demandes d'AMM, notamment auprès de la FDA et de l'EMA, seront déposées dès 2011, ce qui représente un délai exceptionnel de quatre ans entre une découverte fondamentale et le dépôt d'une demande d'AMM.

Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, ou c-Met).

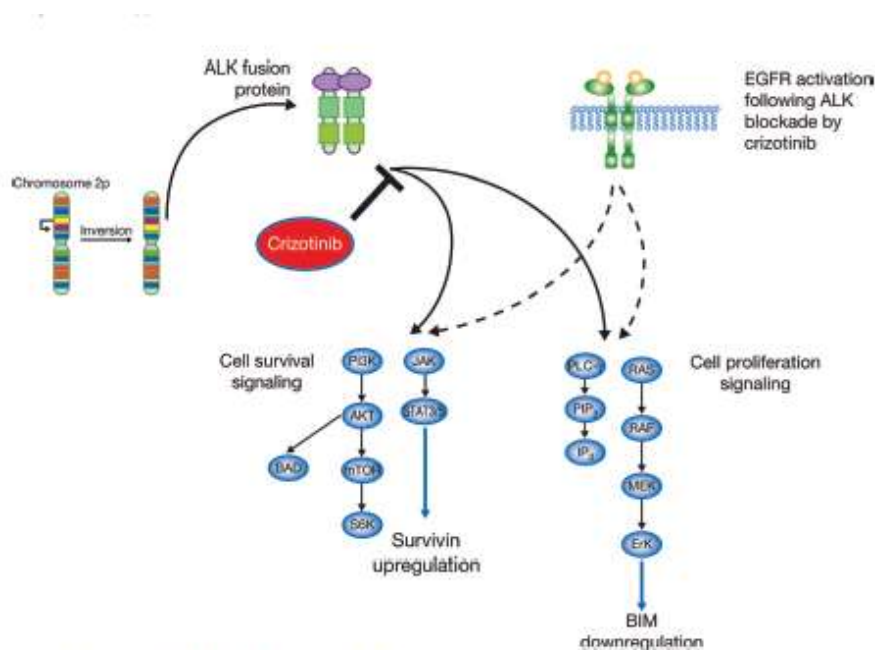


Figure 1. Signaling pathways transduced by *EML4-ALK*.
Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor.

61

⁶¹ Ou et al. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged Non small cell lung cancer: a success story to Usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *The Oncologist* 2012;17-000_000

Une efficacité antitumorale à la dose de 250 mg deux fois par jour a été observée au cours d'essais cliniques chez les patients présentant un cancer du poumon non à petite cellules (CPNPC) ALK positif, certains n'ayant jamais été traités auparavant, et beaucoup ayant été lourdement pré-traités⁶².

Une demande d'AMM a été déposée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en juillet 2011 et a été octroyée par la Commission Européenne en date du 23 octobre 2012 sous le nom de marque Xalkori® dans l'indication : « traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé ».

Le crizotinib se présente sous forme de gélules à 200 mg et 250 mg. La posologie recommandée est de 250 mg deux fois par jour en continu.

Après cette brève présentation du crizotinib, abordons maintenant plus particulièrement l'histoire de ce médicament en ATU nominative (II.1), puis en ATU de cohorte (II.2), avant de nous intéresser à la phase transitoire après l'obtention de l'AMM (II.3) et enfin à l'actualité récente de ce produit (II.4).

II.1 Le crizotinib en ATU Nominative

Nous nous intéresserons ici aux étapes ayant permis la délivrance de la première ATU nominative (II.1.1), puis à l'élaboration du PUT (II.1.2), aux modalités mises en place pour la gestion de cette ATU (II.1.3), nous couvrirons également les aspects relatifs aux rapports de synthèse (II.1.4) et enfin le cas des lettres d'information aux prescripteurs et pharmaciens hospitaliers concernés (II.1.5).

II.1.1 La 1ère ATU nominative

En 2010, le crizotinib est en cours de développement en phase II/III dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ALK positif. Les résultats d'une étude de phase I, présentés notamment lors de congrès internationaux tels l'ASCO en juin 2010 et l'ESMO en novembre 2010, et publiés dans le New England Journal of Medicine⁶³ sont prometteurs (taux de réponse objective de 57%, probabilité de survie sans progression à 6 mois estimée à 72%).

Ces publications ont conduit certains médecins en France à contacter l'ANSM pour se renseigner sur la possibilité d'obtenir un accès à ce traitement innovant aux travers d'ATU nominatives (ATUn) pour leurs patients atteints de cancer avancé du poumon non à petites cellules ALK positif. Suite à ces demandes, l'ANSM s'est rapprochée du laboratoire Pfizer, afin de recueillir un certain nombre d'informations lui permettant d'évaluer la pertinence de la mise à disposition de ce produit en ATU nominative au travers de son rapport bénéfice/risque présumé, mais également afin de faire confirmer auprès du laboratoire la disponibilité du crizotinib pour une utilisation en ATU nominative.

Demande de l'ANSM auprès du laboratoire:

- le statut du médicament à l'étranger et, le cas échéant, la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant à une AMM (en anglais si possible).

⁶² Kwak et al, Anaplastic Lymphoma Kinase inhibition in non small cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363:1693-703

⁶³ Kwak et al, Anaplastic Lymphoma Kinase inhibition in non small cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363:1693-703

- la liste des essais cliniques en cours et programmés, que ce soit en France ou à l'étranger avec les critères d'inclusion et l'état d'avancement ainsi que, le cas échéant, la liste des centres investigateurs en France,
- toute la documentation permettant d'évaluer la qualité pharmaceutique, les données pré cliniques, la sécurité et l'efficacité (Brochure Investigateurs ou dossier du médicament expérimental (IMPD)),
- la disponibilité du produit et le coût du produit dans le cadre des ATUn,
- le nom du laboratoire fabricant et expéditeur.

Dans un deuxième temps, l'ANSM demandera également à la firme de lui faire parvenir un projet de Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), comprenant notamment un projet de note d'information thérapeutique, de notice destinée au patient et de fiches d'initiation et de suivi des patients (incluant au moins un critère d'efficacité).

Le département des Affaires Réglementaires de Pfizer représente l'interlocuteur privilégié de l'évaluateur ATU de l'ANSM. Il représente le laboratoire et assure le lien entre l'agence et les équipes France et internationales du laboratoire (voir tableau des responsabilités par rôle en Annexe 7).

Le département des Affaires Réglementaires va ainsi coordonner le rôle des différents acteurs concernés par le projet afin de répondre aux demandes de l'ANSM.

En accord avec la maison-mère, Pfizer a confirmé à l'ANSM la disponibilité du crizotinib dans le cadre d'ATU nominative et a fourni l'ensemble de la documentation requise ainsi qu'un projet de PUT dans un deuxième temps.

En parallèle, le laboratoire a anticipé le circuit de mise à disposition du produit, celui-ci étant l'une des difficultés rencontrées dans la mise en place des ATU, puisque seul du produit destiné aux essais cliniques est alors disponible dans le monde. C'est le travail des équipes en charge de l'approvisionnement et de la logistique.

Il s'agit ainsi de réserver du produit spécifiquement pour cet usage en ATU et de le faire étiqueter en français spécifiquement là encore pour l'ATU. Enfin, il s'agit d'anticiper la constitution d'un stock afin de réduire au maximum les délais de livraison. Ce dernier nécessite de procéder à une demande d'Autorisation d'importation auprès de l'unité importation de l'ANSM. Dans cette préparation, il est donc nécessaire de définir le plus précisément possible le nombre de patients potentiels pouvant bénéficier d'une ATU nominative, en tenant compte des essais cliniques en cours sur le produit.

Suite à la soumission de l'ensemble de ces documents et après son évaluation par l'ANSM, la première ATU nominative pour le crizotinib a été accordée le 18 novembre 2010.

Un délai d'environ 2 mois s'est écoulé entre la 1^{ère} demande de l'ANSM au laboratoire et la délivrance de cette première ATU.

II.1.2 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Au moment de la mise en place des première ATU nominatives, le PUT n'avait pas encore été validé par l'ANSM.

Dans cette attente, à la demande de certains médecins et sous réserve de la signature d'un accord de confidentialité, la Brochure investigateur pouvait leur être adressée.

Compte tenu du nombre de demandes d'ATU nominatives anticipées, ainsi qu'en référence au plan cancer 2009-2013⁶⁴ et dans l'objectif d'assurer une surveillance étroite des patients et de renforcer le suivi en matière de pharmacovigilance, l'ANSM a rapidement demandé à Pfizer d'élaborer un projet de PUT. En effet, il faut se rappeler qu'en 2010, seules les ATU de cohorte étaient obligatoirement concernées par la mise en place d'un PUT, ce qui était plus rare pour les ATU nominatives.

Afin d'encadrer et d'assurer la sécurité de l'utilisation du crizotinib dans un contexte d'ATU, les équipes réglementaires, médicales et pharmacovigilance du laboratoire ont travaillé conjointement sur un projet de PUT, en se basant notamment sur les recommandations qui avaient été élaborées au travers d'un guide interne de l'utilisation du crizotinib en compassionnel dans le monde.

Ont ainsi notamment été inclus dans le projet de Note d'information thérapeutique certains critères biologiques (concernant les fonctions hépatique et rénale) et cliniques (pathologies et antécédents cardiaques, pneumopathie interstitielle, grossesse et allaitement, utilisation concomitante d'inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4) qui étaient à respecter pour la mise sous traitement, ainsi que des règles de diminution de dose ou d'arrêt de traitement en cas d'apparition de toxicité.

L'ensemble du PUT et de ses annexes ont été validés aussi bien au niveau de Pfizer France que par les équipes globales avant sa transmission à l'ANSM. Ces interactions avec la maison-mère nécessitent donc des traductions français/anglais de ces documents tout au long du processus de validation et sont indispensables pour la gestion d'un tel produit en cours de développement et/ou d'enregistrement. Il est en effet nécessaire que les niveaux d'information soient partagés par tous, aussi bien sur les processus réglementaires français et en particulier le système des ATU que sur les données relatives au médicament en question qui peuvent évoluer. Cette forte interaction restera nécessaire tout au long de la période que durera l'ATU.

Contenu du PUT en ATU nominative

Ce protocole comprend notamment :

- un rappel des principes généraux de l'ATU,
- la note d'information thérapeutique destinée aux prescripteurs (NIT).
Elle contient notamment des informations sur la posologie et les adaptations posologiques, les populations particulières (insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux, enfants, patients âgés), les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi (antécédents, examens à réaliser avant et pendant le traitement, conduite à tenir en cas d'apparition d'un effet indésirable), les interactions avec d'autres médicaments, la fertilité, la grossesse et l'allaitement, les effets indésirables, les données pharmaceutiques (condition et durée de conservation, excipients, contenu des flacons), et sur les conditions de prescription et délivrance.
- les modalités d'information des patients (note d'information destinée au patient),
- les modalités pratiques d'utilisation, de prescription et de délivrance du médicament,
- les modalités de surveillance des patients,
- les modalités de recueil par les prescripteurs puis par Pfizer, des informations relatives au suivi des patients (Fiche D1 de demande initiale de traitement, fiches D2 de suivi médical trimestriel, Fiches D3 de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse, Fiche D4 d'arrêt de traitement).

⁶⁴ Plan cancer 2009-2013 <http://www.plan-cancer.gouv.fr/le-plan-cancer/presentation.html> , extrait de l'action 21.1 Faciliter l'accès aux traitements par molécules innovantes : suivre les ATU nominatives par le développement de PUT pour les molécules anticancéreuses

Elles concernent notamment les caractéristiques des patients traités (antécédents, pathologie, test ALK, traitements, bilan clinique et biologique), l'utilisation effective du crizotinib, les effets indésirables, une évaluation de l'efficacité.

- les obligations/dispositions en matière de pharmacovigilance à mettre en œuvre,
- les modalités d'établissement des rapports périodiques de synthèse par Pfizer,
- les modalités de diffusion du résumé de ces rapports périodiques de synthèse aux partenaires concernés.

Suite au dépôt du projet de PUT auprès de l'ANSM, de nombreux échanges ont lieu par email et téléphone entre Pfizer et l'agence ainsi qu'entre les équipes locales et globales de Pfizer avant sa validation. Au cours de cette période (qui a duré plusieurs mois), le projet de NIT a également été actualisé en tenant compte du changement de forme pharmaceutique et de dosage du médicament (passage de la forme comprimés dosés à 50 mg et 100 mg initialement utilisée dans les essais cliniques vers la forme gélules à 200 mg et 250 mg), ainsi que suite à la révision de la brochure investigateurs et à l'introduction d'un Core Data Sheet international.

Les questions de l'ANSM ont porté principalement sur le type de patient pouvant être éligible à l'ATU compte tenu du profil de tolérance connu du produit, sur les règles à suivre en terme d'adaptation de dose et/ou arrêt de traitement en cas d'apparition de toxicité, sur les surveillances à réaliser en cours de traitement, sur l'existence d'un test diagnostique validé permettant de détecter les mutations ALK et sur la liste des centres habilités à réaliser ce test.

Le PUT a été validé le 13 juillet 2011 et publié sur le site de l'ANSM. S'agissant d'ATU nominative, aucune indication thérapeutique n'est spécifiée dans la NIT, bien qu'il soit précisé que cette molécule était en développement dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé présentant un réarrangement ALK +.

Il était également défini que la recherche de la translocation ALK devait être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire validée par l'INCA.

Le CRPV d'Angers a été nommé en charge du suivi du crizotinib et une périodicité de 3 mois a été notifiée concernant la transmission des rapports de synthèse.

II.1.3 Gestion de l'ATU

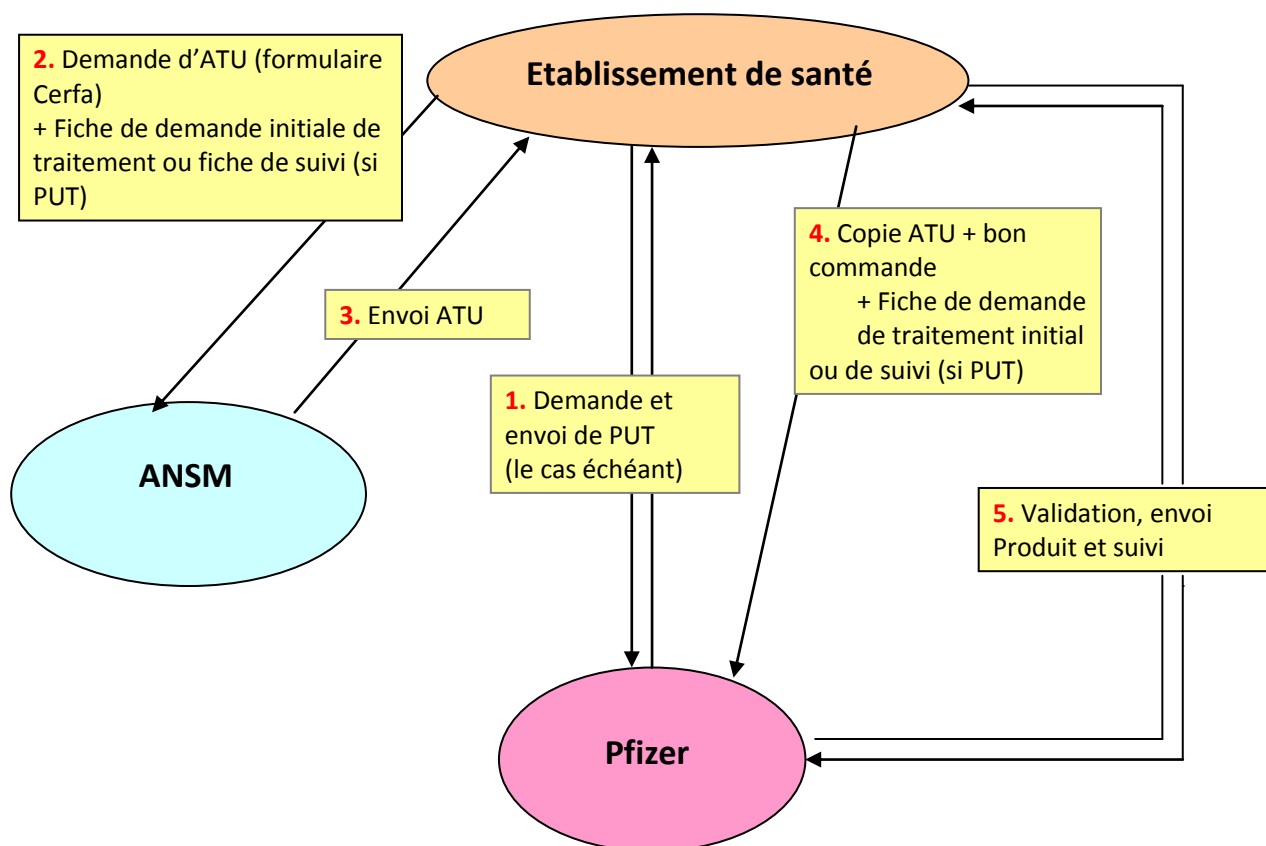
Afin de gérer les demandes relatives au crizotinib en ATU, le laboratoire a mis en place une adresse email et un numéro de fax dédiés, permettant de collecter les commandes de traitement, les ATU accordées par l'ANSM, les coordonnées des médecins prescripteurs et des pharmaciens des établissements de santé concernés et les fiches de demande initiale de traitement ou de suivi médical.

Un tableau de suivi des demandes a été mis en place, permettant de gérer le stock de produit constitué, ainsi que de gérer les données collectées au travers des fiches médicales du PUT. Ce fichier est protégé par des codes d'accès.

Les informations recueillies sont notamment: centre et coordonnées, identité médecin, identité pharmacien, initiales patient, n° d'ATU, date d'octroi de l'ATU et date d'échéance de l'ATU, date de réception de la commande et nombre d'unités de traitement envoyées, date de réception des fiches D1, D2 et D3, D4 et données collectées.

Les autorisations temporaires d'utilisation relèvent du régime de la déclaration de la CNIL, la déclaration pouvant s'effectuer en ligne sur le site de la CNIL ou par déclaration papier.

Schéma 2. Circuit dans le cadre de l'ATUn



Demande de PUT

Tout médecin ou pharmacien hospitalier souhaitant prescrire ou délivrer le crizotinib dans le cadre d'une ATU peut faire une demande de PUT qui contient les informations nécessaires pour faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM. Ce PUT est également disponible directement sur le site internet de l'ANSM.

Formalités de demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM

Le médecin remplit le formulaire Cerfa n° 10058-03 ainsi que la Fiche D1 de demande initiale de traitement. Cette fiche D1 permet notamment de recueillir des informations sur les antécédents du patient, l'histoire de sa maladie et la confirmation de son statut ALK positif, la nature de ses traitements antérieurs et un bilan biologique.

Cette demande est validée puis adressée par le pharmacien hospitalier de l'établissement au contact ATU de l'ANSM.

Après avoir évalué la demande, l'ANSM envoie, par fax au pharmacien hospitalier et par courrier au prescripteur, l'ATU nominative comprenant :

- Les initiales du patient
- Le nom et le dosage du produit
- Le numéro de l'ATU
- La durée de l'ATU, qui était de 3 mois dans la plupart des cas
- Les coordonnées du médecin prescripteur

- L'adresse de livraison (pharmacie de l'établissement de santé)

En cas d'avis défavorable, l'ANSM doit justifier le motif de son refus.

Envoi du bon de commande de traitement par le pharmacien hospitalier

Dès réception de l'ATU nominative, le pharmacien hospitalier envoie à Pfizer un bon de commande correspondant au traitement en ATU, accompagné d'une copie de l'ATU nominative et de la Fiche D1 de demande initiale de traitement.

Traitement de la demande par Pfizer

A réception de la commande, il est vérifié que toutes les pièces requises sont fournies. Si ce n'est pas le cas, le pharmacien hospitalier demandeur est contacté.

La demande est ensuite validée par le département médical de Pfizer (indication, statut ALK, antécédents, posologie...).

La commande est alors transmise au service client hôpital et le traitement envoyé sur centre.

Le tableau de suivi des ATU est mis à jour en parallèle.

Renouvellement d'ATU

Le médecin remplit le formulaire Cerfa n° 10058-03 en précisant qu'il s'agit d'un renouvellement, ainsi que la Fiche D2 de suivi trimestriel.

Les informations recueillies au travers de la fiche D2 concernent notamment:

- le traitement par crizotinib et les éventuelles interruptions de traitement,
- les éventuelles modifications dans les traitements concomitants,
- la recherche d'effets indésirables,
- les résultats des examens biologiques et cliniques à réaliser en cours de traitement tels qu'ils ont été définis dans la Note d'information thérapeutique,
- une évaluation de l'efficacité du traitement (radiologique et clinique).

Cette demande de renouvellement est validée puis adressée par le pharmacien hospitalier de l'établissement au contact ATU de l'ANSM.

Après avoir évalué la demande, l'ANSM envoie par fax au pharmacien hospitalier et par courrier au prescripteur une nouvelle ATU, faisant référence à l'ATU précédente.

De la même manière que pour une commande initiale, le pharmacien hospitalier contacte Pfizer avec l'ATU renouvelée et la fiche D2. Pfizer vérifie ces données, valide et envoie le traitement directement sur centre.

Arrêt de traitement

A l'arrêt du traitement, le prescripteur doit compléter la fiche D4 d'arrêt de traitement, précisant les raisons de cet arrêt, et le pharmacien hospitalier l'envoie par fax à Pfizer.

II.1.4 Rapport de synthèse

Dès validation du PUT, Pfizer est chargé de remettre tous les 3 mois à l'ANSM un rapport périodique de synthèse relatif aux ATU crizotinib.

Ce rapport est établi sur la base du tableau de suivi des ATU, à partir des informations collectés sur les fiches D1, D2, D3 et D4 et des informations de pharmacovigilance recueillies. Des

informations sont également recueillies auprès des équipes globales, qui valident ce rapport avant son envoi à l'agence.

A ce jour, 4 rapports ont été validés par l'ANSM, dont 3 publiés sur le site de l'ANSM et 6 rapports ont été transmis par Pfizer.

Après leur validation, Pfizer a transmis le résumé de ces rapports à l'ensemble des CRPV et centres anti-poison ainsi qu'aux prescripteurs et pharmaciens hospitaliers concernés.

Le 1^{er} rapport couvrant la période du 18 novembre 2010 au 13 octobre 2011 (soit 3 mois après la mise en place du PUT) a ainsi été envoyé le 14 novembre 2011 à l'ANSM et validé le 17 janvier 2012. Le deuxième rapport a couvert la période du 13 octobre 2011 au 12 janvier 2012. Ces deux premiers rapports comportaient uniquement des données se rapportant aux ATU nominatives. A compter du 3^{ème} rapport couvrant la période du 13 janvier 2012 au 12 avril 2012, des données relatives à l'ATU de cohorte, lancée le 2 avril 2012, étaient également étudiées. Les rapports comportent les données sur la période étudiée ainsi que les données cumulées depuis la mise en place de la 1^{ère} ATU.

Chaque rapport présente le nombre de patients traités sur la période couverte, et les indications thérapeutiques. Les autres informations disponibles sont:

- Le nombre de centres concernés,
- Le sexe des patients,
- le score PS ECOG des patients (évaluant leur état),
- les principales localisations métastatiques,
- Le nombre de traitements antérieurs,
- Le nombre d'interruptions de traitement,
- Les évaluations de l'efficacité (nombre de réponses partielles, de stabilisations de la maladie, de réponses complètes)
- Les effets indésirables déclarés au laboratoire (non graves et attendus, non graves et inattendus, grave et attendus, graves et inattendus)

Une conclusion sur le rapport bénéfices-risques conclue systématiquement ces rapports.

Il est à noter que le CRPV d'Angers, en charge du suivi du Crizotinib, participe à leur évaluation, et peut, à cette occasion, poser des questions au laboratoire, qui est également destinataire, pour information, du rapport d'évaluation transmis par le CRPV à l'ANSM.

II.1.5 Lettre d'information aux prescripteurs et pharmaciens hospitaliers concernés

En cas de nouvelle information importante concernant les médicaments en ATU, il peut parfois être nécessaire d'en informer les prescripteurs et les pharmaciens hospitaliers concernés.

Cela a été le cas en décembre 2011 pour le crizotinib, faisant suite à la survenue au cours d'essais cliniques de cas graves d'hépatotoxicité. Le laboratoire a souhaité en informer les professionnels de santé concernés dans le cadre des essais cliniques et de l'ATU.

Conformément à la procédure en ATU, le courrier a été envoyé en amont de sa diffusion au contact ATU de l'ANSM, qui a confirmé son accord avant son envoi aux prescripteurs et aux pharmaciens hospitaliers concernés.

II.2. Le crizotinib en ATU de cohorte

Nous détaillerons tout d'abord dans ce chapitre les différentes étapes qui ont permis de mettre en place une ATU de cohorte : le dossier de demande d'ATU de cohorte (II.2.1), le passage en Commission d'AMM (II.2.2), la décision d'ATU de cohorte (II.2.3), la modification de l'ATU de cohorte (II.2.4), puis nous verrons le lancement de l'ATU de cohorte (II.2.5), sa gestion (II.2.6) et enfin nous ferons un bilan des ATU (II.2.7).

II.2.1 Dossier de demande d'ATU de cohorte

Rapidement, le groupe Pfizer, également encouragé en cela par l'ANSM, décide de mettre en place un programme d'ATU de cohorte pour le crizotinib en France. En effet, les données sont prometteuses et les demandes d'ATU nombreuses.

De plus, le dépôt de la demande d'AMM se prépare en parallèle et est prévu en Europe pour le mois de juillet 2011. La France a été nommée rapporteur de ce dossier auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'Italie co-rapporteur.

Etant donné les calendriers, et afin de pouvoir inclure une copie du dossier d'AMM à la demande d'ATU de cohorte, la date cible de dépôt à l'ANSM du dossier de demande d'ATU de cohorte est fixée au mois de septembre 2011.

De façon similaire à ce qui avait été mis en place dans le cadre de la préparation du PUT pour l'ATU nominative, le département des affaires réglementaires va coordonner le rôle des différents acteurs concernés par le projet afin de constituer ce dossier (voir tableau des responsabilités par rôle en Annexe 7).

Contenu du dossier de demande d'ATU de cohorte:

- **la demande d'ATU de cohorte**

Elle est réalisée sur le formulaire de demande (voir annexe 3), qui comprend notamment : les motifs de la demande au regard de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, l'engagement à déposer une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt.

Le laboratoire positionne ainsi son produit au regard notamment des avantages qu'il apporte en termes

- d'innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique
- d'absence de traitement approprié dans le traitement de la pathologie concernée
- de place du médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible en France

Il justifie également que l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement sont fortement présumées.

- **le dossier administratif**

- la copie de la demande d'AMM,
- le projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice d'information des patients et d'étiquetage rédigés en français,
- le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français,
- les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours avec leur état d'avancement et les recherches programmées dans la même pathologie en France ou à l'étranger, l'identité du ou des investigateurs principaux en France et la désignation du ou des lieux de recherche concernés,

- toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger (« utilisation compassionnelle » ou « expanded access program... »),
- la copie de(s) avis scientifique(s) délivré(s) par l'ANSM, l'EMA ou toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen, le cas échéant,
- le nombre estimé de patients en France concernés par la demande.

- **le dossier relatif au médicament**

- la copie du dossier de demande d'AMM soumis auprès de l'EMA.

Dans la préparation du PUT pour ce dossier de demande d'ATU de cohorte, Pfizer a tenu de compte à la fois du PUT approuvé dans le cadre de l'ATU nominative (notamment dans les critères de suivi des patients, afin que les données recueillies soient cohérentes quelque soit le type d'ATU) et de l'évolution des connaissances sur le produit au travers des essais cliniques (le projet de RCP a donc été basé à la fois sur la NIT en ATU nominative et le projet de RCP dans le cadre de la demande d'AMM). L'indication proposée est le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif).

De la même manière que dans le cadre de l'ATU nominative, le laboratoire a en parallèle rapidement mis en place une stratégie d'approvisionnement en produit spécifiquement pour l'ATU de cohorte. Afin de pouvoir procéder à l'étiquetage et au conditionnement, il était toutefois nécessaire d'attendre les textes tels que notifiés par l'ANSM, comprenant notamment le numéro d'ATU (code CIP).

II.2.2 Le passage en Commission d'AMM

L'ANSM étant rapporteur pour l'évaluation du dossier de demande d'AMM au niveau européen, l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte s'est faite en parallèle du dossier de demande d'AMM.

Après évaluation par l'ANSM, le dossier est donc passé en Commission d'AMM (maintenant Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque) le 15 décembre 2011 et a obtenu un avis favorable. Une représentante de la Ligue Nationale contre le Cancer était présente lors de cette commission, représentant la voix des patients.

Extrait du compte-rendu de la Commission d'AMM publié par l'ANSM le 21 décembre 2011 :

*« Le crizotinib est un nouveau médicament anticancéreux destiné au traitement du cancer du poumon. Il s'agit d'une thérapie ciblée car le crizotinib inhibe sélectivement le récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et ses variants oncogéniques. **La Commission d'AMM a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce du crizotinib dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte**, sur la base des résultats d'une étude de phase 2 au cours de laquelle un taux de réponse de 61% a été observé chez les patients présentant la mutation ALK et pré-traités.*

Dans le cadre de cette ATU de cohorte, le crizotinib est indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type adénocarcinome avancé (localement avancé ou métastatique) chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

L'accès au traitement ne sera possible qu'après avoir documenté en biologie moléculaire l'existence de ce réarrangement dans la tumeur des patients. Ce test est disponible en France sans coût additionnel pour les patients ou pour les établissements prescripteurs dans 29 plateformes publiques régionales validées par l'Institut National du Cancer.

D'autres études de phase 2 et 3 sont actuellement menées avec crizotinib chez des patients atteints de CPNPC ALK positif, en première ligne de traitement ou après échec d'une première ligne de traitement.

Des ATU nominatives sont déjà octroyées par l'Afssaps, au cas par cas, depuis novembre 2010.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles de la vision, des nausées, une diarrhée, des vomissements, de l'œdème, une constipation et de la fatigue. Ont également été observés des neuropathies, une augmentation des enzymes hépatiques, une atteinte hématologique et des cas de pneumopathie interstitielle et des modifications à l'électrocardiogramme (allongement du QTc).

Dans ce contexte de mise à disposition précoce, une surveillance renforcée de tous les patients traités est mise en place selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi par l'Afssaps. Les données recueillies feront l'objet d'un rapport de synthèse trimestriel à l'Afssaps, dont le résumé sera diffusé aux professionnels de santé utilisateurs et publié sur le site internet de l'Afssaps.

Les débats se sont tenus en présence d'une représentante de la Ligue Nationale contre le Cancer ».

II.2.3 La décision d'ATU de cohorte

Faisant suite à l'avis favorable de la Commission d'AMM, Pfizer était donc en attente de l'octroi de la décision d'ATU de cohorte par le Directeur Général de l'agence.

Cependant, et ainsi qu'évoqué dans le chapitre relatif aux ATU nominatives, c'est fin décembre 2011 que sont signalés des cas graves d'hépatotoxicité, dont 2 fatals, survenus avec le médicament au cours d'essais cliniques.

Afin de pouvoir finaliser la notification de l'ATU de cohorte, il était donc nécessaire de modifier le RCP pour intégrer ces nouvelles informations de tolérance. De nouveaux allers-retours ont donc eu lieu entre l'agence et Pfizer (y compris la maison-mère) afin de valider la dernière version du RCP dans le cadre de la cohorte.

Le RCP aux Etats-Unis (où l'AMM a été obtenue le 26 août 2011) ayant été modifié pour la même raison, il s'agissait d'être également en accord avec cette référence.

Ces modifications ayant été validées, la décision d'ATU de cohorte a ainsi été octroyée au crizotinib le 31 janvier 2012, le PUT ayant été par la suite notifié le 2 février 2012.

L'indication approuvée était: « Traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type adénocarcinome avancé (localement avancé ou métastatique) chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ».

Le rythme d'envoi des rapports périodiques de synthèse reste fixé à 3 mois, dans la continuité de l'ATU nominative.

II.2.4 Modification de l'ATU de cohorte

Au mois de février, suite à l'analyse des cas d'hépatotoxicité observés dans le cadre des essais cliniques, le RCP de l'ATU de cohorte a été modifié (critères de mise sous traitement et de modification de dose ou d'arrêt de traitement en cas d'apparition de toxicité hépatique), le PUT devant être également modifié en conséquence.

Aussi, des échanges ont à nouveau lieu entre l'ANSM et Pfizer pour modifier ces documents à la suite desquels la décision portant modification de l'ATU de cohorte est reçue en date du 9 mars 2012, le PUT ayant par la suite été notifié le 20 mars 2012.

II.2.5 Lancement de l'ATU de cohorte

Après réception des derniers textes en vigueur et confirmation de la disponibilité d'un stock de médicament conditionné conformément aux textes approuvés (notice, étiquetage), l'ATU de cohorte pouvait démarrer, et la date de lancement a été fixée au 2 avril 2012.

Cette date a été communiquée à l'ANSM, l'agence ayant ainsi pu procéder à la publication en parallèle sur son site internet du RCP et du PUT de l'ATU de cohorte crizotinib. A la rubrique ATU nominative, l'agence a dépublié le PUT ATU nominative et a fait un renvoi vers les textes relatifs à l'ATU de cohorte.

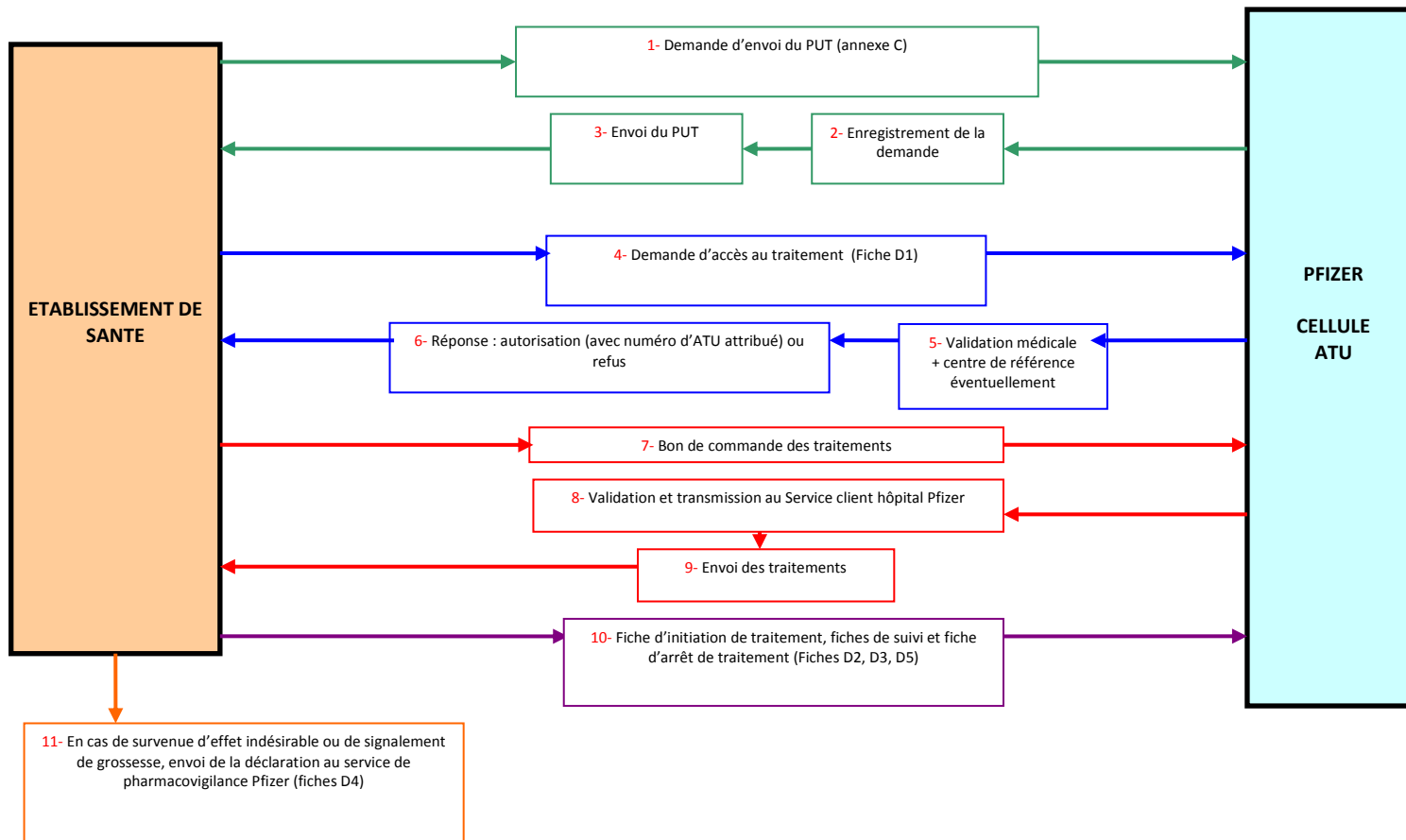
Un courrier d'information, validé par l'ANSM, a été transmis aux médecins concernés et aux pharmaciens hospitaliers afin de les informer de la mise en place de l'ATU de cohorte et de leur indiquer la démarche à suivre pour obtenir des informations quant à cette nouvelle ATU de cohorte.

L'objectif était également de faire passer les patients actuellement traités dans le cadre d'une ATU nominative vers l'ATU de cohorte, à la condition qu'ils soient éligibles à cette cohorte. Dans le cas contraire, il était possible de poursuivre le traitement au travers de l'ATU nominative si cela était justifié.

Par ailleurs, par publication au Journal Officiel du 22 février 2012, le crizotinib a été inscrit, au titre de son ATU de cohorte, sur la liste rétrocession pour le traitement des patients ambulatoires. Le médicament pouvait donc être pris en charge par l'assurance maladie à 100% sur la base de son prix de cession.

II.2.6 Gestion de l'ATU de cohorte

Schéma 3. Circuit dans le cadre de l'ATU de cohorte



Un médecin souhaitant intégrer l'un de ses patients dans l'ATU de cohorte crizotinib doit

- Faire une demande de PUT directement à cellule ATU Crizotinib, le PUT étant par ailleurs disponible sur le site internet de l'ANSM
- Après avoir pris connaissance du PUT, vérifié l'indication et les contre-indications, il complète une fiche de demande d'accès au traitement.

Le pharmacien hospitalier transmet cette fiche à la cellule ATU crizotinib.

A réception de cette demande, la cellule ATU crizotinib:

- s'assure que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte
- Valide l'entrée du patient dans l'ATU de cohorte et attribue un numéro au patient dans l'ATU de cohorte
- En cas de refus, ce dernier est justifié et une demande d'ATU nominative peut éventuellement être adressée à l'ANSM pour ce patient
- Informe le médecin prescripteur et le pharmacien hospitalier de sa décision.

Le médecin programme alors une visite d'initiation avec son patient au cours de laquelle il va :

- Vérifier qu'aucune contre-indication n'est apparue depuis la demande d'accès au traitement
- Lui remettre une Note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament
- Lui indiquer les conditions dans lesquelles il reçoit ce traitement et expliquer le traitement et ses effets indésirables
- Remplir une fiche d'initiation de traitement

Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à la cellule ATU Crizotinib.

Puis, au cours de chacune des visites de suivi et conformément au PUT, le prescripteur:

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement par crizotinib ou d'effets indésirables,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante,
- remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables, le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse, le cas échéant,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant,
- établit une ordonnance de crizotinib.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à la cellule ATU Crizotinib.

Calendrier des visites :

	Demande d'accès au traitement	Visite d'initiation (J0)	Visite de suivi (J90)	Visite de suivi (J120)	Visite de suivi (J180)
Vérifier l'indication pour l'ATU	x				
Vérifier l'absence de contre-indication	x	x	x	x	x
Remettre la note d'information au patient		x			
Bilan biologique et clinique	x	x	x	x	x
Compléter la fiche de demande d'accès au traitement	x				
Compléter la fiche d'initiation de traitement		x			
Compléter la fiche de suivi			x	x	x

- Cellule ATU Crizotinib

Considérant la lourdeur de la charge de travail engendrée par la gestion de cette ATU de cohorte, Pfizer a pris la décision de confier la gestion de l'ATU de cohorte à une CRO, sélectionnée suite à une procédure d'appel d'offre, et ayant pour mission de :

- Recevoir les demandes d'envoi de PUT et les traiter
- Valider l'entrée d'un nouveau patient dans l'ATU de cohorte, en collaboration avec le responsable médical Pfizer si le cas est complexe, avec attribution d'un numéro patient dans l'ATU de cohorte
- Réceptionner les fiches d'initiation de traitement, de suivi médical trimestriel, d'arrêt de traitement
- Réceptionner les bons de commande de traitement, et les transmettre, après validation, au Service client hôpital Pfizer pour traitement de la commande
- Gérer une base de données cliniques et une base de données logistiques
- gérer les passages de l'ATU nominative vers l'ATU de cohorte
- Gérer les cas de pharmacovigilance, en collaboration avec le service de pharmacovigilance Pfizer
- Envoyer des bilans hebdomadaire à Pfizer (inclusions, centres, commandes, nombre de patients,...)
- Rédiger les rapports périodiques de synthèse trimestriels, qui seront validés par les équipes Pfizer
- Archiver le dossier.

II.2.7 Bilan des ATU

Depuis le 18 novembre 2010 et jusqu'à la mise à disposition du produits avec AMM en janvier 2013, 325 patients ont bénéficié d'une ATU de crizotinib en France (143 ATU nominative et 182 ATU de cohorte dont 69 switches de l'ATU nominative vers l'ATU de cohorte) dans 131 centres. Tous les patients, sauf 20, présentaient un cancer du poumon non à petites cellules ALK+ localement avancé ou métastatique en échec d'au moins une ligne thérapeutique. Les autres patients présentaient différents autres types de tumeurs ALK positives.

Un abstract⁶⁵ publié au congrès de l'European Cancer Congress (ECC) en septembre 2013 présente les données issues de cette ATU.

L'analyse a pris en compte les données jusqu'au 13 octobre 2012 concernant l'efficacité et les caractéristiques démographiques et les données de tolérance jusqu'au 12 juillet 2012 ont été prises en compte.

Caractéristiques à l'inclusion		Tous les patients (N = 310)
Age	N (disponible) Age moyen, années (écart)	305 58 (17–88)
Sexe, n (%)	N (disponible) Homme Femme	306 155 (50,7%) 151 (49,3%)
ECOG PS	N (disponible) 0–1 2 3	294 224 (76,2%) 47 (16%) 23 (7,8%)
Localisations métastatiques	N (disponible) Cérébrales Osseuses Hépatiques Plèvre Glande surrénale	296 87 (29,4%) 107 (36,1%) 67 (22,6%) 33 (11,1%) 69 (23,3%)
Nombre de traitements antérieurs	N (disponible) 0 1 2 ≥ 3*	297 12 (4,0%) 125 (42,1%) 76 (25,6%) 84 (28,3%)
Evaluation du réarrangement ALK	N (disponible) FISH+ avec ou sans IHC IHC+ sans FISH positive	286 265 (92,7%) 21 (7,3%)

⁶⁵ Safety and Efficacy Profile of Crizotinib in the French Temporary Authorization for Use (ATU) of Crizotinib in Patients (pts) With ALK-positive (+) Advanced NSCLC. Abstract 3411 M. Perol, J. Cadranet, D. Planchard, E. Dansin, L. Bigay-Game, C. Audigier-Valette, A. Scherpereel, A. Buturuga, D. Moro-Sibilot, B. Besse <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Abstract-search.aspx?abstractid=6888>

*Le nombre de lignes de traitements antérieurs était de 3 chez 42 patients (14,1%), de 4 chez 21 patients (7,1%), de 5 chez 14 patients (4,7%), et supérieur à 5 chez 7 patients (2,4%).

Les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans, ils présentaient dans leur grande majorité une forme métastatique de la maladie avec des localisations secondaires cérébrales pour 29,4 % d'entre eux. Enfin, environ 29 % des malades avaient reçu au moins trois lignes de traitement auparavant.

La durée médiane du suivi est estimée (n=249) à 5,2 mois (écart: 0,03–27,8) et la durée médiane du traitement est estimée (n=250) à 3,8 mois (écart: 0,03–21,8).

Il est à noter que ces données ne sont pas matures. A la date de cut-off, 83 patients (27%) étaient encore sous traitement. Pour les 50 premiers patients, la durée médiane du suivi est 9,4 mois (écart 1,1–27,7), et la durée médiane du traitement de 6,3 mois (écart 1,1–21,8).

Evaluation radiologique de la réponse (évaluation du médecin, critères RECIST 1.1)

	N (évalués) = 230	%	Etude PROFILE 1005⁶⁶ N évaluables = 259
Réponse complète	12	5,2	1,5%
Réponse partielle	118	51,3	58,3%
Taux de réponse objective	130	56,5	60%
Maladie stable	41	17,8	-
Maladie en progression	45	19,6	-
Non évaluable	14	6,1	-

Le taux de réponse dans d'autres sous-groupes a aussi été précisé:

- en cas d'altération de l'état général, le taux de réponse s'est établi à 40 % ;
- lorsqu'il existait des métastases cérébrales, il était de 66 % (dont 5 % de réponses complètes) ;
- après trois lignes de traitement il s'élevait à 55 % (dont 7 % de réponses complètes).

⁶⁶ Kim et al ESMO 2012

Tolérance: effets indésirables reliés au traitement (>2.5% des effets indésirables déclarés)

Effets indésirables reliés au traitement	Effets indésirables non graves	Effets indésirables graves	Total	% des effets indésirables déclarés
Augmentation des transaminases	35	6	41	10,0%
Trouble de la vision	38	2	40	9,7%
Neutropénie	14	8	22	5,3%
Diarrhée	20		20	4,9%
Œdème périphérique	17	3	20	4,9%
Asthénie	17		17	4,1%
Nausée	14	2	16	3,9%
Atteintes hépatocellulaires		12	12	2,9%
Total des effets indésirables déclarés	280*	132	412	100%

*Effets indésirables rapportés par 152 patients sur 310 (49%)

Près de 50 % des patients ont présenté des effets indésirables : élévation de transaminases dans 10 % des cas et troubles visuels (rarement sévères) pour 9,7 % des sujets.

En conclusion, le taux de réponse objective en pratique clinique observé au cours de l'ATU était similaire à celui rapporté au cours de l'étude de phase II PROFILE 1005 et le crizotinib a montré un bon profil de tolérance chez les patients présentant un CPNPC ALK positif.

II.3 La période de transition ATU après l'AMM

Faisant suite à l'obtention d'une AMM pour le crizotinib en date du 23 octobre 2012, le laboratoire Pfizer a communiqué à l'ANSM la date prévisionnelle de mise à disposition des lots commerciaux et a déposé dans le mois qui a suivi une demande d'inscription sur les listes collectivité et Sécurité Sociale.

Ces démarches ont permis, conformément à la circulaire DGS/DSS/DGOS du 2 avril 2012, de sécuriser la continuité de l'accès au traitement pour les patients déjà sous ATU ainsi que pour de nouveaux patients répondant à l'indication thérapeutique de l'AMM, dans l'attente de la publication au Journal Officiel de l'inscription sur les listes ville et hôpital et du prix.

La commercialisation effective du médicament au titre de son AMM a eu lieu, à l'hôpital, le 16 janvier 2013. L'ANSM a ainsi notifié en amont à Pfizer que l'ATU de cohorte cesserait ses effets à cette date et qu'aucune nouvelle ATU nominative ne sera plus octroyée à compter

de cette date. Un courrier, validé par l'ANSM, a été diffusé à l'ensemble des prescripteurs et pharmaciens concernés par au moins une ATU pour les en informer.

Le dispositif expérimental décrit par la circulaire prévoyait une période de prise en charge maximale de 7 mois. Or, à l'issue de ce délai, en mai 2013, l'avis de la transparence, attribuant une ASMR III au produit, venait juste d'être validé et la procédure relative au prix n'était donc pas terminée.

Afin d'assurer une continuité dans l'accès au traitement, 4 lettres ministérielles ont été publiées, repoussant à différentes dates successives les modalités offertes par le dispositif expérimental d'un certain nombre de médicaments dont le crizotinib.

Depuis, la LFSS pour 2014 a pris en compte cette réalité en ne limitant plus à 7 mois la prise en charge transitoire faisant suite à l'octroi d'une AMM.

L'inscription aux Collectivités, sur la liste Sécurité Sociale et le prix du médicament ont été publiés au Journal Officiel en date du 3 septembre 2013, soit plus de 11 mois après l'octroi de l'AMM.

II.4 Le crizotinib, une histoire qui continue en ATU

Depuis l'obtention, pour la forme gélule, d'une AMM chez l'adulte dans le cancer du poumon non à petite cellule avancé ALK positif, l'histoire du crizotinib en ATU ne s'est pas terminée puisqu'une nouvelle forme pharmaceutique, la solution buvable, est désormais disponible en ATU nominative pour des patients pédiatriques, notamment dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, les neuroblastomes et les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ALK positifs.

En effet, des données publiées par le Children's Oncology Group (COG)⁶⁷ au congrès de l'ASCO en 2012, ont permis de montrer un intérêt certain pour le crizotinib dans certaines tumeurs ALK positives chez l'enfant.

Un PUT encadrant les ATU nominatives a été mis en place selon les modalités précédemment décrites et est disponible sur le site de l'ANSM.

En parallèle, une étude a été mise en place dans différentes cohortes ALK positives chez l'enfant, dont le Sponsor est Unicancer et à laquelle Pfizer collabore en fournissant le médicament. Il s'agit de la première étude du programme Acsé de l'INCA. L'ATU nominative a permis de traiter des patients pédiatriques dans l'attente de la mise en place de cette étude. Depuis son démarrage, cette ATU permet de traiter les rares patients qui ne seraient pas éligibles à l'essai clinique.

On voit donc que le système des ATU en France permet de prendre en charge des patients atteints de pathologies graves et en échec thérapeutique avec des thérapies très prometteuses et ce de façon précoce. Au travers de l'exemple précis du crizotinib, on peut mesurer ce gain pour les patients. On mesure également l'importance de l'organisation à mettre en place par le laboratoire ainsi que l'importante charge de travail que représente la mise en place d'un PUT et la collecte et l'analyse des données pour tous les acteurs concernés.

⁶⁷ Efficacy of crizotinib in children with relapsed/refractory ALK-driven tumors: A Children's Oncology Group Phase 1 Study Yael P Mossé, MD, ASCO Annual Meeting, June 2, 2012, Chicago

Conclusion

Pour les patients atteints de maladie grave, sans possibilité de traitement et ne pouvant entrer dans un essai clinique, le recours à l'usage compassionnel se justifie par l'accès à des thérapies innovantes ou non disponibles dans le pays concerné.

Inspirée par certains pays dont la France, l'Europe a développé une réglementation relative à l'usage compassionnel en 2004 dans l'objectif d'une harmonisation de l'accès à l'innovation quelque soit le pays de résidence des patients. Si la prescription pour un malade nommément désigné et sous la responsabilité d'un médecin est plutôt largement répandue en Europe, la notion de cohorte et son encadrement reste encore à développer dans certains pays. En effet, la réglementation européenne reste à ce jour non contraignante, chaque Etat Membre restant libre des modalités d'implémentation des recommandations élaborées par le comité des médicaments à usage humain de l'EMA sur les conditions d'utilisation d'un médicament en compassionnel, ce qui représente à ce jour les limites de ce système européen.

En France, les ATU sont à inscrire dans l'évolution de l'histoire du médicament, et plus précisément c'est notamment le développement de la pandémie du Sida dans les années 1980 qui a poussé le législateur à encadrer au plus vite la mise à disposition de nouveaux médicaments prometteurs avant l'obtention de leur AMM et sous certaines conditions.

Ce système, assurant tout à la fois une qualité pharmaceutique et un rapport bénéfice/risques satisfaisant pour le patient, a évolué depuis et jusque récemment avec la loi Bertrand du 29 décembre 2011 afin d'assurer le meilleur encadrement possible de l'utilisation d'un médicament n'ayant pas encore d'AMM. Sont ainsi apparus les uns après les autres dans la législation pharmaceutiques les notions d'ATU puis d'ATU nominative, d'ATU de cohorte et de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des effets indésirables.

Le crizotinib, médicament développé par le laboratoire Pfizer, a fait l'objet d'une utilisation dans le cadre d'ATU nominative puis d'ATU de cohorte. Plus de 300 patients ont ainsi eu accès à ce traitement, en France, en amont de l'obtention de son AMM en octobre 2012 dans l'indication du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif chez des patients pré- traités

Cette illustration du dispositif des ATU permet de mettre en évidence en premier lieu l'intérêt que représente pour certains patients et dans certaines conditions la mise à disposition de façon précoce d'une molécule très prometteuse dans leur pathologie.

Elle permet également d'apprécier le nombre d'acteurs impliqués dans ce système (et notamment médecins, pharmaciens, ANSM, industriel, CRPV), l'organisation qu'il est nécessaire de mettre en place pour le laboratoire concerné et la charge de travail que représente cette activité pour l'ensemble des acteurs concernés.

Enfin, le dispositif des ATU, s'il profite en tout premier lieu au patient, représente également un excellent observatoire des besoins non pourvus et des innovations en termes de stratégie thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSAPS. Point d'information relatif à l'amélioration du dispositif de gestion des ATU, 6 juillet 2011.

ANSM Indicateurs d'activité 2010, 25 juillet 2011

ANSM Rapport d'activité 2012 de l'Afssaps à l'ANSM, 14 août 2013

ASCO 2013- Oral Abstract Session, Lung Cancer - Non-small Cell Metastatic Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). F Barlesi. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8000)

European Medicines Agency (EMA). Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n°726/2004, juillet 2007

European Medicines Agency (EMA). Rules for the implementation of Council Regulation n°297/95 on fees payable to the EMA and other measures EMA/MB/358554/2013, 4 août 2013.

HAS. Guide ALD n°30 guide patient : la prise en charge du cancer du poumon. Juin 2010.

HAS. Guide ALD. Cancer du poumon et mésothéliome pleural malin. Mai 2009.

INCA Epidémiologie du cancer du poumon en France, données essentielles, mise à jour 15/07/2013

INCA Epidémiologie du cancer du poumon en France, données essentielles, mise à jour 15/07/2013

INCA Survie des patients atteints de cancers en France : l'INCa dresse un état des lieux, 21 avril 2010.

Kate Whitfield et al. Compassionate use of interventions : results of a European network Clinical research Infrastructures Network (ECRIN° survey of ten European countries. Trials 2010, 11:104

Kwak EL, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1693-703.

Mussa Rahbari et Nuh N Rahbari. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. Bull World Health Organ; 1er mars 2011; 89(3): 163

Mossé Yael P, MD Efficacy of crizotinib in children with relapsed/refractory ALK-driven tumors: A Children's Oncology Group Phase 1 Study., ASCO Annual Meeting, June 2, 2012, Chicago

Perol M et al. Safety and Efficacy Profile of Crizotinib in the French Temporary Authorization for Use (ATU) of Crizotinib in Patients (pts) With ALK-positive (+) Advanced NSCLC. Abstract 3411

Plan cancer 2009-2013

Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. Juin 2010.

Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010, Francim, HCL, INCa, InVS. Rapport technique, Avril 2010.

Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2014, 09 octobre 2013

Rapport n°126 Sénat Examen des articles PFLSS 2014 article par article – 6 novembre 2013

Sacchiotti G et al. ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: an evolving paradigm in oncology drug development. *Eur J Cancer*. 2012 May ; 48 (7) : 961-73.

Soda M et al. Identification of the transforming AML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2; 448 (7153):561-6

Subramanian J, *et al.* Lung Cancer in Never Smokers: A Review *J Clin Oncol* 2007 25:561-570

SITES INTERNET

European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANSM <http://ansm.sante.fr>

Institut de Veille Sanitaire <http://www.invs.sante.fr/>

Institut National du Cancer <http://www.e-cancer.fr/> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr>

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer <http://www.arc-cancer.net>

Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>

ASCO <http://meetinglibrary.asco.org>

Plan Cancer <http://www.plan-cancer.gouv.fr>

ECC <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu>

Annexe 1 : Comparaison entre ATU Nominative et ATU de cohorte

ATU nominative	ATU de cohorte
Population concernée	
Pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale	Pour un groupe de patients
Demandeur et responsabilité	
Médecin prescripteur	Titulaire des droits d'exploitation
Efficacité et sécurité du médicament	
Présumées ou des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables	Fortement présumées, médicament ayant atteint un stade avancé de leur développement
Durée de l'ATU	
Limitée à la durée du traitement (un an maximum)	Limitée à un an
Demande de renouvellement	
A la fin de l'ATU A la demande du médecin Toute information relative à l'efficacité et à la tolérance justifiant la poursuite du traitement doit être fournie	Tous les ans Sur demande du titulaire 2 mois avant l'échéance de l'ATU Après avis de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque Toute nouvelle donnée doit être fournie
PUT	
Obligatoire sauf si l'ATU a été accordée à titre dérogatoire	Suivi obligatoire des patients et collecte de données selon un protocole d'utilisation thérapeutique, retour d'information à ANSM
Evaluation par l'ANSM	
<ul style="list-style-type: none"> • Experts internes et externes • Groupe d'experts Ad hoc experts Quoi ? <ul style="list-style-type: none"> • Le médicament : qualité / sécurité / efficacité • Le contexte médical : la maladie / les alternatives thérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> • Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque • Délai d'évaluation d'environ 2 mois
Il n'existe pas de durée fixée par la loi quant aux délais d'évaluation par l'ANSM	
Documents fournis par l'ANSM lors de l'octroi de l'ATU	
N°ATU Nom et coordonnées prescripteur Initiales du patient Durée de l'autorisation Coordonnées de la pharmacie PUT le cas échéant	PUT, contenant : Le numéro d'identification administrative (code CIP) Le RCP La notice d'information destinée au patient L'étiquetage

Copie du RCP approuvé à l'étranger le cas échéant	
Information du patient	
Obligatoire, à justifier dans le dossier médical du patient.	

Le médicament en ATU

	ATU nominative	ATU de cohorte
Etiquetage du médicament	<p>A minima :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la dénomination du médicament ou le cas échéant son nom de code, - le numéro du lot de fabrication - la date de péremption. 	<p>L'étiquetage est conforme à l'annexe IIIA de la décision d'ATU de cohorte et comporte au moins les informations suivantes rédigées en français:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ; - le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant ; - le numéro du lot de fabrication ; - la voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ; - la composition en principe(s) actif(s) ; - la date de péremption ; - les précautions particulières de conservation du médicament ; - les conditions de prescription et de délivrance.
Importation	<p>L'ATU nominative et l'ATU de cohorte valent autorisation d'importation.</p> <p>L'importation d'un médicament en ATU nominative à des fins de constitution de stocks par un établissement pharmaceutique ou par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé nécessite l'obtention préalable d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'ANSM (Unité "ATU").</p>	<p>L'ATU nominative et l'ATU de cohorte valent autorisation d'importation.</p>
Modalités de prescription et de délivrance	<p>Les médicaments bénéficiant d'ATU ne sont pas disponibles en pharmacie d'officine et ne peuvent être dispensés que par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé publics ou privés (cf articles R.5121-72 et R.5121-73 du Code de la Santé Publique).</p> <p>Le classement d'un médicament bénéficiant d'une ATU dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier implique, conformément</p>	

	<p>à l'article R.5121-83 du Code de la santé publique, que sa prescription, sa dispensation ainsi que son administration soient effectuées au sein d'un établissement de santé.</p> <p>Dans certains cas, la prescription peut être restreinte à certaines catégories de prescripteurs et être subordonnée à la réalisation d'examens périodiques pour le patient.</p>	
Publicité	<p>Un médicament soumis à ATU ne peut pas faire l'objet de publicité, conformément à l'article L.5122-3 du Code de la santé publique.</p> <p>Néanmoins, compte-tenu de la spécificité des médicaments en ATU, une information des utilisateurs établie en liaison avec l'ANSM peut être nécessaire. Dans ce cas, celle-ci est en pratique préalablement adressée pour relecture par l'ANSM avant diffusion.</p>	
Procédure d'obtention du médicament	<p>L'entreprise exploitant le médicament en ATU distribue le médicament à la PUI, conformément à l'ATU délivrée par l'ANSM. Le pharmacien peut également importer ou faire importer par l'intermédiaire d'un établissement pharmaceutique le médicament. Il effectue alors la commande sur un bon de commande accompagné de l'ATU délivrée par l'ANSM. Il lui revient ensuite de réceptionner le médicament et de le dispenser.</p> <p>Afin de répondre aux situations d'extrême urgence thérapeutique ou pour d'autres situations cliniques de survenue fréquente au sein d'un même établissement, l'ANSM peut autoriser la constitution de stocks de médicaments par ces pharmacies.</p> <p>La spécialité ne pourra être dispensée par la pharmacie qu'après avoir obtenu de l'ANSM une ATU nominative pour un patient considéré, sauf cas particuliers où le médicament est destiné à être utilisé en situation d'extrême urgence clinique.</p>	<p>Les médicaments en ATU de cohorte sont dispensés aux patients par les pharmacies des établissements de santé, en respectant les conditions de prescription et de délivrance fixées par l'ATU.</p> <p>Les modalités d'obtention des médicaments sont décrites dans le PUT. Généralement, dans un premier temps, le médecin prescripteur et/ou le pharmacien contacte le titulaire de l'ATU de cohorte en vue d'obtenir un PUT.</p> <p>Après avoir pris connaissance de ce protocole, le prescripteur adresse, via le pharmacien de son établissement, une fiche d'initiation de traitement au laboratoire titulaire de l'ATU de cohorte.</p> <p>La demande d'initiation de traitement est validée par le laboratoire, conformément aux critères retenus dans l'ATU et le PUT correspondant.</p> <p>Une fois la demande validée, le laboratoire exploitant l'ATU honore la commande de médicaments émanant du pharmacien.</p>

Annexe 2 : Demande d'ATU Nominative – Formulaire Cerfa n°10058-03



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code : dds Santé Publique Article. L.5121-12 H2* - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.6121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé

Date de la demande J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente : _____	
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX : 01 55 87 36 12 TÉL : 01 55 87 36 11/36 13 atu@ansm.sante.fr	Nom du Pharmacien : _____	Cachet de la Pharmacie d'établissement
	Email : _____	
	Tél : _____	
	Fax : _____	
	Signature : _____	

À remplir par le Médecin prescripteur responsable

Médicament concerné		Patient	
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) : _____		Nom : (3 prem. lettres) _____	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Age : _____
Dosage : _____	Posologie : _____	Durée du traitement : _____	Prénom : (2 prem. lettres) _____ Poids : _____
Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) : _____ _____ _____			

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.	Nom du médecin prescripteur : _____ Service : _____ Tél : _____ Email : _____ @ _____ Signature : _____	Cachet du Médecin
Date : _____ J J M M A A A A		

Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.
 Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Effacer tout
IMPRIMER

Annexe 3 : Formulaire de demande d'ATU de cohorte



FORMULAIRE DE DEMANDE d'ATU de cohorte

MEDICAMENT

• Nom du médicament :	<input type="text"/>
- Dosage:	<input type="text"/>
- Forme pharmaceutique (*) :	<input type="text"/>
- Substance(s) active(s) :	<input type="text"/>
• Indication revendiquée :	<input type="text"/>
- Code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)	<input type="text"/>

DEMANDEUR

- Entreprise exploitant le médicament (nom, adresse)	<input type="text"/>
- Personne responsable pour tout contact : (nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique)	<input type="text"/>
_____	_____
Signature	
_____	_____
A	Date

1. Le médicament au regard du champ d'application de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) instituée par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004

1.1 Est issu de l'un des procédés biotechnologiques mentionnés au 1 de l'annexe du règlement (CE) n°726/2004 :
 oui non

1.2 Contient une nouvelle substance active indiquée dans le traitement :
• du sida oui non
• du cancer oui non
• d'une maladie neurodégénérative oui non
• du diabète oui non

1.3 Est désigné comme médicament orphelin en application du règlement (CE) N°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 :
 oui Date de désignation :
Indication :
 non Une demande de désignation est envisagée
 oui non

1.4 Contient une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne au 20 Novembre 2005 (procédure centralisée optionnelle)
 oui non

1.5 Présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou bien la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire (procédure centralisée optionnelle)
 oui non

Justification :

* : utiliser la liste des termes standards de la pharmacopée européenne

2. Critères de délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Conformément aux dispositions de l'article L.5121-12, a) du Code de la santé publique, une autorisation peut être délivrée en vue de l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsque les conditions suivantes sont remplies : il n'existe pas de traitement approprié, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM et cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. Cette ATU doit être sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

2.1 Il s'agit d'un médicament destiné :

- a) au traitement oui non
à la prévention oui non
au diagnostic oui non
b) d'une maladie grave oui non
d'une maladie rare oui non

2.2 Il n'existe pas de traitement approprié : oui non

Justification :

2.3 L'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées oui non

Justification :

3. Renseignements administratifs :

Le médicament fait l'objet d'une demande d'AMM :

- oui
Date de soumission à l'Afssaps² ou à l'Agence européenne des médicaments ² :
Nom du médicament :
 non
Le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM² : oui non

Si le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM :

Je soussigné(e)....., pharmacien responsable de (*nom de l'entreprise*) m'engage à déposer un dossier de demande d'AMM pour (*nom du médicament*), le (*date prévue de dépôt*), auprès de l'Afssaps² ou auprès de l'Agence européenne des médicaments ²

Signature :

3.2 Le médicament fait l'objet d'une ou de recherches biomédicales en France ou à l'étranger :

- oui
(Fournir la liste des recherches biomédicales)
 non

3.3 Le médicament est autorisé à l'étranger (AMM) :

- oui
(Indiquer les pays et noms des médicaments correspondants, ainsi que la date de délivrance de l'autorisation)

Pays	Nom des médicaments	Date de l'AMM

Date prévue pour la soumission des prochains rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent :

- non

² Remplir la case appropriée

²Article L.5121-12, a) du code de la santé publique : « une ATU de cohorte ne peut être octroyée que si une demande d'AMM a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. En l'absence de cet engagement, la demande d'ATU de cohorte n'est pas recevable. »

3.4 Il existe une utilisation exceptionnelle, précoce, à l'étranger (pré-AMM) :

oui

Pays :

Indication :

Statut de l'utilisation :

non

3.5 Place du médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible en France :

3.6 Nombre de patients susceptibles d'être traités en France par ce médicament dans le cadre de l'ATU :

4 . Liste des documents / informations à joindre	Oui	Non
4.1 Copie de la demande d'AMM, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2 Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger :		
4.2.1. copie de l'autorisation ou des autorisations délivrées par l'autorité compétente,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.2. copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.3. dernier PSUR ou document équivalent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.3 Projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4 Les projets, rédigés en français		
4.4.1. du résumé des caractéristiques du produit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.2. de la notice d'information des patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.3. de l'étiquetage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5 Recherches biomédicales :		
4.5.1. Titres et objectifs des recherches en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : identité du ou des investigateurs principaux, désignation du ou des lieux de recherche et état d'avancement des recherches.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.6 Copie de la désignation comme médicament orphelin, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.7 Copie de tout avis scientifique relatif au médicament, adressé au demandeur par l'Afssaps, l'Agence européenne des médicaments ou toute autorité compétente d'un autre Etat partie à l'Accord sur l'Espace économique européen, le cas échéant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.8 Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce (pré-AMM) dans un autre pays	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.9 Dossier relatif au médicament		
a) dossier d'AMM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ou		
b) dossier du médicament expérimental actualisé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
en 5 exemplaires papiers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
et sous format électronique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 4: Formulaire de demande de renouvellement de l'ATU de cohorte



FORMULAIRE DE DEMANDE DE RENOUELEMENT d'ATU de cohorte

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nom du médicament : - Dosage: - Forme pharmaceutique^a: - Substance(s) active(s) : 	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Numéro d'ATU de cohorte - Date d'octroi de l'ATU de cohorte 	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demandeur : - Entreprise exploitant (nom, adresse): - Personne responsable pour tout contact : (nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique) 	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
_____ Signature	
_____ A Date	

I. Renseignements administratifs :

1.1 Le médicament fait déjà l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

oui
 Date de soumission à l'Afssaps^b ou à l'Agence européenne des médicaments^c :

Nom du médicament :

non
 Le titulaire maintient son engagement à déposer un dossier de demande d'AMM^c :

oui non

Si le titulaire maintient son engagement à déposer une demande d'AMM :

Je soussigné,....., pharmacien responsable du laboratoire confirme mon engagement à déposer un dossier de demande d'AMM pour (nom du médicament), le (Date prévue de dépôt), auprès de l'Afssaps^b ou auprès de l'Agence européenne des médicaments^c

Signature :

1.2 Le médicament fait l'objet d'une ou de recherches biomédicales en France ou à l'étranger :

oui
 (Fournir la liste des recherches biomédicales)

non

a : utiliser la liste des termes standards de la pharmacopée européenne
 b : remplir la case appropriée
 c : l'article L. 5121-12 a) du code de la santé publique précise qu'une ATU de cohorte ne peut être octroyée que si une demande d'AMM a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. En l'absence de cet engagement, la demande d'ATU de cohorte n'est pas recevable.

1.3 Le médicament a été autorisé à l'étranger (AMM) pendant la période d'ATU précédente :

oui

(Indiquer les pays et noms des médicaments correspondants, ainsi que la date de délivrance de l'autorisation)

Pays	Nom des médicaments	Date AMM

Date prévue de soumission des prochains rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent :.....

non

1.4 Il existe une utilisation exceptionnelle, précoce à l'étranger (pré-AMM) :

oui

Pays :

Indication :

Statut de l'utilisation :

non

1.5. Le médicament a-t-il, pendant la période d'ATU précédente, été désigné «médicament orphelin» conformément au règlement européen (CE) N°141/2000 ?

oui

Date de désignation :

Indication :

non

Une demande de désignation est-elle envisagée ?

oui non

Si oui, date :

II. ATU COHORTE

2.1 Indication actuelle de l'ATU de cohorte

2.2 Nombre de personnes traitées par le médicament dans le cadre de l'ATU :

- depuis l'octroi initial de l'ATU :

- depuis le dernier renouvellement d'ATU, le cas échéant :

2.3 Quantités de médicaments délivrées pendant la période d'autorisation précédente :

III. DEMANDE DE RENOUELEMENT

3.1 Justification de la poursuite de l'ATU :

3.2. Est-ce une demande de renouvellement selon les mêmes modalités d'utilisation du médicament que celles décrites dans la décision d'ATU cohorte ?

oui

non

Si non, décrire les différences et les justifier²

IV . Liste des documents / informations à joindre	Oui	Non
4.1 Copie de la demande d'AMM, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2 Lorsque le médicament a été autorisé à l'étranger pendant la période précédente :		
4.2.1. la copie de cette autorisation délivrée par l'autorité compétente,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.2. la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.3. le dernier PSUR ou document équivalent,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.3 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations prévu pour la période à venir, rédigé en français et, le cas échéant, faisant apparaître les modifications demandées et leur justification sur courrier joint.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4 En cas de modifications souhaitées, les projets rédigés en français de :		
4.4.1 résumé des caractéristiques du produit,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.2. la notice d'information des patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.3. l'étiquetage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.4. et toute information justifiant les modifications demandées pour l'ATU	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5 Recherches biomédicales :		
4.5.1. Les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : l'identité du ou des investigateurs principaux en France, la désignation du ou des lieux de recherche concernés et l'état d'avancement de ces essais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.6 La copie de la désignation « médicament orphelin », obtenue pendant la période précédente, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.7 Copie de tout avis scientifique relatif au médicament, adressé au demandeur par l'Afssaps, l'Agence européenne des médicaments ou toute autorité compétente d'un autre Etat partie à l'Accord sur l'Espace économique européen, le cas échéant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.8 Toute nouvelle information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans un autre pays	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.9 Dossier comprenant toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'ATU précédente sur le médicament et les conséquences sur son utilisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.10 Dernier rapport périodique de synthèse élaboré pendant la période d'ATU précédente et une analyse concise de l'ensemble des rapports périodiques de synthèse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.11 Un exemplaire des résumés des rapports périodiques de synthèses transmis par le titulaire de l'ATU aux personnes concernées, avec les dates de transmission.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 5: Modèle de rapport de synthèse

Modèle de plan de rédaction du rapport périodique de synthèse

INTRODUCTION

Nom du produit / DCI

Nom et coordonnées du laboratoire pharmaceutique exploitant le médicament en ATU.

Rappel des indications thérapeutiques mentionnées dans l'ATU.

Période couverte par le rapport/ Date du rapport/ Date de couverture de la prochaine période

Statut du produit dans les autres pays (demande d'AMM, AMM et date de commercialisation, usage compassionnel, désignation médicament orphelin ...)

1. Données recueillies pendant la période considérée dans le cadre de l'ATU faisant l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

TOUTES LES DONNEES DOIVENT ETRE PRESENTEES POUR LA PERIODE CONSIDEREE ET ENSUITE DE FACON CUMULATIVE.

Description et analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les caractéristiques des patients traités (population, critères d'utilisation, associations médicamenteuses...) et le nombre de patients traités dans le cadre de l'ATU.

2. Données de pharmacovigilance

TOUTES LES DONNEES DOIVENT ETRE PRESENTEES POUR LA PERIODE CONSIDEREE ET ENSUITE DE FACON CUMULATIVE.

2.1 Synthèse des données de pharmacovigilance en France dans le cadre de l'ATU / Présentation des cas individuels

2.1.1 Données chiffrées/listées :

Nombre total de cas

Nombre total de cas graves ainsi que le nombre de cas d'évolution fatale

Tableau indiquant le nombre d'effets indésirables présentés par système organe

Listes détaillées des cas, en précisant les effets indésirables attendus et effets indésirables cas inattendus

Les informations ci-dessus peuvent être présentées selon le format ci-joint (cf. addendum, page suivante).

2.1.2 Analyse des données :

Analyse synthétique de tous les effets indésirables (quelle que soit la gravité) pour chaque système organe, et précisant notamment leur délai d'apparition, leur délai de régression et leur évolution

Bilan des arrêts de traitement liés à la survenue d'effets indésirables, comprenant un tableau par système organe

Bilan des observations avec évolution fatale

Bilan de l'utilisation du médicament pendant la grossesse

Résumé des cas avec l'imputabilité de chaque médicament selon la méthode d'imputabilité officielle ou une copie de la fiche au format CIOMS

2.1.3 Evaluation globale

La conclusion doit permettre de faire une évaluation comparative par rapport à la période précédente, et de mettre en évidence toute nouvelle information concernant les effets indésirables inattendus ou un changement des caractéristiques des effets attendus.

2.2 Synthèse des données de pharmacovigilance internationales si le produit est disponible dans d'autres pays

Estimation du nombre de patients traités,

Recueil des publications en relation avec la pharmacovigilance pour la période considérée,

Bilan des mesures prises pour des raisons de sécurité d'emploi par les autorités nationales ou par le titulaire des droits d'exploitation (modification de la brochure investigateur, d'un RCP dans un autre pays, envoi d'une lettre aux prescripteurs, communiqué de presse à l'étranger ...),

Nature des modifications de l'information médicale de référence sur la sécurité d'emploi.

De plus, lorsque le médicament en ATU est autorisé (AMM) hors France, les PSURs réalisés pour ces pays sont fournis à l'Afssaps dès lors qu'ils sont disponibles, pendant la période où le produit est utilisé en France dans le cadre de l'ATU. Le cas échéant, une liste détaillée des cas peut être présentée selon le modèle proposé dans l'addendum ci-après.

3. Etudes cliniques

Toutes les études planifiées, en cours et achevées ainsi que celles publiées qui apportent des informations complémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit doivent être mentionnées et discutées.

4. Autres informations

Toute nouvelle information importante, notamment relative à l'efficacité et portée à la connaissance de l'exploitant pendant la période couverte par ce rapport ou après la date de clôture de recueil des informations pour le présent rapport.

Toute information de pharmacovigilance reçue après la date de clôture de recueil des informations pour le présent rapport.

5. Conclusion sur le rapport bénéfice/risque de l'ATU et de ses conditions.

Annexes à joindre au rapport périodique de synthèse :

Annexe 1 : Résumé des Caractéristiques du Produit (ou Document de référence)

Annexe 2 : Fiches CIOMS

Annexe 3 : PSUR international ou liste détaillée des cas survenus hors France

Annexe 6: Formulaire de déclaration des effets indésirables



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 75-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations traitées le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Donner les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input type="text"/> kg <input type="text"/> Taille <input type="text"/></p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année <input type="text"/></p> <p>Du <input type="text"/> Age <input type="text"/> ans</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre</p> <p>si possible, indiquer le côté des derniers règles <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p> <p><input type="text"/></p>
---	---	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Identif

Médicament	Vole d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou STU le cas échéant</small>
1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Jour mois année <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/> ans</p> <p>Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après</p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	---

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...).

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 7: Tableau des responsabilités par rôle dans l'entreprise

Equipe globale Clinique/médicale	Donne son accord sur le programme ATU. Contribue/valide les réponses faites à l'ANSM. Contribue à la préparation du PUT.
Equipe logistique globale	Confirme la disponibilité du produit pour les ATU et indique des timelines. Confirme le schéma complet d'approvisionnement et les étapes de fabrication.
Information scientifique et médicale	Est informée de la mise en place d'ATU
Equipe logistique locale	Assure l'interface avec les équipes logistiques globales et le Demand Manager local pour valider le circuit d'approvisionnement. Suit les quantités en stock et les dates de péremption. Assure l'étiquetage approprié aux ATU pour le produit en collaboration avec le responsable Affaires réglementaires.
Pharmacien Responsable	Supervise les activités relatives aux responsabilités de l'exploitant
Responsable projet recherche clinique	Contribue aux réponses pour l'ANSM relatives aux essais cliniques
Equipe marketing	Contribue à la stratégie relative aux ATU. Estime le nombre de patients qui seront traités dans le cadre d'ATU.
Demand Manager	Valide la faisabilité du circuit d'approvisionnement en collaboration avec le responsable logistique.
Service client hôpital	Assure l'envoi des traitements après validation de la commande.
Responsable accès au marché	Détermine la politique de prix. Envoi la déclaration de prix au CEPS, le cas échéant.
Responsable médical	Contribue aux réponses à l'ANSM. Contribue à l'élaboration du PUT et de ses annexes. Est en relation avec les équipes cliniques et médicales globales. Estime le nombre de patients susceptible d'être traités dans le cadre d'ATU. Validation médicale des initiations de traitement Contribue à la rédaction des rapports de synthèses avec le département pharmacovigilance. Est responsable de la déclaration CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) relative aux données collectées dans le cadre du PUT, en collaboration avec le département juridique.
Responsable Affaires Réglementaires	Gestion du projet (organisation des réunions, minutes,...). Est le point de contact de l'ANSM.

	<p>Gère les demandes d'ATU.</p> <p>Coordonne la préparation du PUT et de ses annexes avec l'équipe projet.</p> <p>Soumet et suit auprès de l'ANSM les demandes d'ATU, informe l'équipe projet des étapes importantes.</p> <p>Gère les autorisations d'importation.</p> <p>Valide les artworks (étiquetages et notice)</p>
Département pharmacovigilance	<p>Contribue à l'élaboration du PUT et de ses annexes.</p> <p>Distribue les PUT approuvés aux CRPV régionaux et centres anti poison.</p> <p>Coordonne la préparation et soumet à l'ANSM les rapports de synthèse périodiques, e collaboration avec le responsable médical.</p> <p>Envoi les résumés de ces rapports validés par l'ANSM aux CRPV régionaux et centres anti poison, ainsi qu'aux prescripteurs et pharmaciens concernés.</p>
Equipe réglementaire globale	<p>Contribue/valide les réponses faites à l'ANSM.</p> <p>Contribue à la préparation du PUT.</p> <p>Met à disposition toute la documentation nécessaire pour soumettre une demande d'ATU ou répondre aux demandes de l'ANSM (IMPD, IB, copie de la demande d'AMM, CDS, ...)</p>

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2013/2014

Nom : Rolland

Prénom : Marie

Titre de la thèse : L'usage compassionnel en Europe et en France. Illustration : le crizotinib en ATU

Mots-clés : Usage compassionnel, Réglementation des Autorisation Temporaire d'Utilisation, Protocole d'Utilisation Thérapeutique, Crizotinib, Cancer du poumon.

Résumé :

L'usage compassionnel est un moyen de mettre à disposition des patients souffrant de pathologies graves et ayant un besoin médical non couvert, un médicament prometteur et n'ayant pas encore reçu d'AMM.

Si la réglementation européenne relative à l'usage compassionnel, introduite en 2004, représente une première voie vers une approche commune dans l'accès aux médicaments innovants, elle reste toutefois à compléter, notamment du fait de son caractère non contraignant.

Le système européen s'est notamment inspiré du dispositif français précurseur des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), datant de 1992, dont la définition et la gestion sont largement encadrées par une réglementation qui a su évoluer au fil des années, et ce jusque très récemment.

Une illustration de ce système des ATU est proposée au travers de l'exemple du Crizotinib, une molécule ayant permis de répondre au besoin thérapeutique de patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif, et ce de façon précoce avant l'obtention de son AMM en octobre 2012.

Membres du jury :

Président : Mr TARTAR André, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme PERROY Anne Catherine, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme DELIBES Alexandra, Docteur en pharmacie, Manager Affaires Réglementaires, PFIZER