

DEUX TYPES D'ATU

L'article L.5121-12 du CSP distingue deux catégories d'ATU : les ATU dites de cohorte et les ATU nominatives.

Ces deux types d'ATU permettent un accès précoce à une thérapie innovante mais sont différentes tant dans leurs modalités que par leur place dans la vie du futur médicament (Fig. 1).

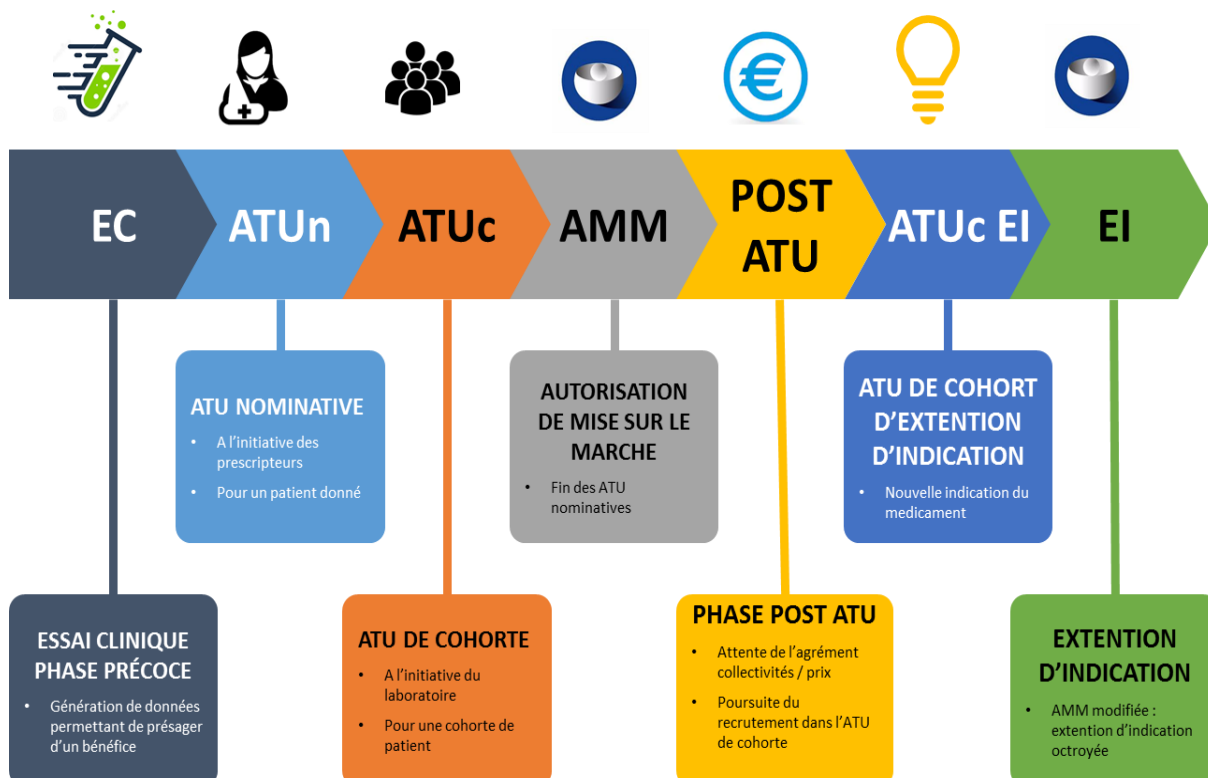


Figure 1 - Schématisation de la vie d'un médicament

1. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte

1.1. Définition

L'ATU de cohorte permet l'usage exceptionnel des médicaments pour lesquels l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées à la suite des essais cliniques réalisés en vue de l'obtention de l'AMM.

Elle s'adresse à un groupe ou sous-groupes de patients répondant aux critères de cette ATU, et qui seront traités et surveillés selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

L'ATU de cohorte est délivrée suite à la demande du titulaire des droits d'exploitation et se déroule, en temps normal, peu de temps avant l'AMM lorsque les données sont suffisamment robustes, et que l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice/risque a déjà commencé ou est sur le point d'être réalisée.



En effet, le laboratoire pharmaceutique pour pouvoir soumettre une demande d'ATU de cohorte auprès de l'ANSM, a l'obligation de déposer une demande d'AMM ou de s'engager à la déposer dans un délai fixé, ce qui signifie que l'ATU de cohorte intervient à un stade avancé du développement clinique et qu'elle concerne uniquement les médicaments pour lesquels le rapport bénéfice/risque est présumé positif.

Ces ATU de cohorte permettent d'anticiper l'AMM et de permettre à un grand nombre de patients de recevoir un médicament prometteur en attendant l'AMM et la fin des procédures d'accès au marché comme on le verra plus loin grâce à la phase dite de post-ATU.

1.2. *Evaluation de la demande d'ATU de cohorte*

Il n'existe aucune durée fixée par la loi pour l'évaluation des demandes d'ATU de cohorte par l'ANSM. Néanmoins, cette instruction relativement similaire à un dossier de demande d'AMM dure en moyenne quatre mois(6). L'ANSM évalue le médicament du point de vue de la qualité pharmaceutique, de la sécurité et de l'efficacité.

A l'issue de l'évaluation interne, le dossier est présenté à un groupe de travail multidisciplinaire en oncohématologie qui est le CPOH (Comité Permanent Oncologie/Hématologie) composé d'experts externes à l'agence. Les membres du CPOH sont des professionnels de santé (pharmaciens, oncologues et hématologues), venant de toute la France. Lors des séances bimensuelles de ce groupe de travail, les experts se prononcent sur le dossier de demande d'ATU de cohorte au regard du besoin médical, de la place du médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, de la nécessité de mettre en place une ATU de cohorte et sur son indication exacte.

En cas d'avis favorable, l'indication revendiquée par le laboratoire est le plus souvent révisée pendant la séance du CPOH afin de préciser l'indication aux vues des données fournies. Le laboratoire demande la plupart du temps la même indication pour l'ATU de cohorte que pour la demande d'AMM. Cependant, l'indication de l'ATU de cohorte doit être restreinte aux situations pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Une fois l'avis du CPOH émis, le directeur général de l'ANSM peut selon les situations, saisir la commission d'évaluation initiale des bénéfices et des risques des produits de santé lorsque l'instruction d'une demande d'ATU de cohorte nécessite un avis collégial complémentaire

La décision d'ATU de cohorte pour un médicament dans une indication donnée est publiée sur le site de l'ANSM.

La liste des spécialités faisant l'objet d'une ATU de cohorte est aussi disponible sur le site de l'ANSM(7)

Cette ATU est valable pour une durée d'un an à compter de la date de notification et peut être éventuellement renouvelée.

1.3. *ATU de cohorte dite d'extension d'indication*

L'application de l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2019 a ouvert la possibilité de prendre en charge des spécialités disposant déjà d'une AMM, dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyées par ANSM pour de nouvelles indications.



Avant cet article, seuls les spécialités ne disposant pas d'une AMM étaient concernés par le dispositif de l'ATU de cohorte. Ainsi une spécialité disposant d'une AMM dans une indication peut être mise à disposition pour une indication différente de celle validée par l'AMM initiale

En octobre 2019 a été publié le décret qui précise, en particulier les conditions de prise en charge d'une spécialité disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte dite d'extension.

Le projet de décret établit cependant une liste des conditions cumulatives nécessaires pour prendre en charge une ATU d'extension:

- l'indication concernée doit porter sur une maladie grave ou rare,
- il n'existe pas de comparateur pertinent,
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients,
- il s'agit d'une spécialité "susceptible d'être innovante"
- elle doit être "susceptible de présenter une efficacité importante au vu des résultats des essais cliniques, et ses effets indésirables sont acceptables au regard de cette efficacité, au vu de résultats de ces mêmes essais"
- une demande d'extension d'indication de l'AMM a été déposée ou le laboratoire pharmaceutique s'engage à en déposer une dans un délai précis.

Le projet de décret ouvre également la porte à la prise en charge précoce temporaire de médicaments qui ont obtenu une AMM sans avoir préalablement bénéficié d'une ATU de cohorte. La prise en charge est alors possible si les cinq premières conditions mentionnées plus haut sont toutes remplies, selon un avis de la commission de la transparence (CT).

Il est précisé que la prise en charge est "subordonnée à l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur [son] caractère précoce et dérogatoire, et sur les modalités dans lesquelles [elle] peut le cas échéant être interrompue. Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient".

Les conditions de prise en charge des ATU d'extension ou des AMM récentes devront être précisées par arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale. Le texte réglementaire peut restreindre la liste des établissements de santé autorisés à prescrire et délivrer les médicaments, ou les conditions et critères permettant à certains d'entre eux de le faire. Il peut aussi permettre une délivrance en ville.

2. Autorisations temporaires d'utilisation nominatives

2.1. Définition

L'ATU dite nominative est délivrée par l'ANSM pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur.

Une ATU nominative peut être délivrée dès lors que le médicament est en mesure de présenter un bénéfice pour le patient et que son efficacité et sa sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques disponibles au moment de l'instruction de la demande d'ATU.

L'ATU nominative tient lieu d'autorisation d'importation. Lorsque le produit n'est pas disponible en France, le pharmacien de l'établissement de santé peut importer le produit grâce à l'ATU délivrée par l'ANSM(8). Les ATU nominatives répondent à des demandes dont l'enjeu est différent de celui des ATU de cohorte. Certes, elles peuvent être données au cas par cas



REFERENCES

1. Rahbari M, Rahbari NN. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. *Bull World Health Organ.* 1 mars 2011;89(3):163.
2. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng>
3. Quiterie L, Agnès B, Christian D. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. In: *Revue d'histoire de la pharmacie.* p. 54.
4. 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. In 1992.
5. 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.
6. DAUDIGNY Y, DEROCHE C, GUILLOTIN V. Rapport d'information n° 569 fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé enregistré à la Présidence du Sénat le 13 juin 2018. Sénat;
7. ATU de cohorte en cours - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/4)
8. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/5)
9. ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). ANSM; 2014.
10. Code de la santé publique - Article L5123-2. Code de la santé publique.
11. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2013-1203 déc 23, 2013.
12. Post-ATU [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/post-atu>
13. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
14. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 25 sept 2018 [cité 17 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809064>
15. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 4 oct 2019 [cité 17 nov 2019];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32222-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32222-6/abstract)
16. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 14 oct 2019 [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086419335294>
17. Vassal G, Cozic N, Ferretti G, Taieb S, Houot R, Brugieres L, et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET, or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: The French National AcSé Program. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):2504-2504.
18. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer.* 1 juill 2019;133:96-102.